



EESTI MAAÜLIKOOL
Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituut

Triin Edula

**OPIOIDI KASUTUS KOERTEL: ÄGE PANKREATIIT,
VÕÕRKEHA SEEDEKULGAS JA SOOLETUPPUMUS**

**OPIOID USE IN DOGS: ACUTE PANCREATITIS,
GASTROINTESTINAL FOREIGN BODY AND INTESTINAL
INTUSSUSCEPTION**

Lõputöö
Veterinaarmeditsiini õppekava

Juhendajad: Ingrid Hang, *DVM, PhD*
Aleksandr Semjonov, *DVM*
Alo Tänavots, pm-dr

Tartu 2020

LÜHIKOKKUVÕTE

Eesti Maaülikool		Lõputöö lühikokkuvõte	
Fr. R. Kreutzwaldi 1, Tartu 51006			
Autor: Triin Edula		Õppekava: Veterinaarmeditsiin	
Pealkiri: Opioidi kasutus koertel: äge pankreatiit, võõrkeha seedekulglas ja sooletuppumus			
Lehekülgi: 90	Jooniseid: 26	Tabeleid: 25	Lisasid: 2
Osakond / Õppetool: Kliinilise veterinaarmeditsiini õppetool ETIS-e teadusvaldkond ja CERC S-i kood: 3. Terviseuuringud, 3.2 veterinaarmeditsiin B750 Veterinaarmeditsiin, kirurgia, füsioloogia, patoloogia, kliinilised uuringud. Juhendaja(d): Ingrid Hang, <i>DVM, PhD</i> ; Aleksandr Semjonov, <i>DVM</i> , Alo Tänavots, pm-dr Kaitsmiskoht ja -aasta: Tartu 2020			
<p>Kõige sagedamini pöörduakse koertega esmaabisse seedekulgaga seotud haigusseisundite tõttu. Sageli on kliinilised sümptomid ebamäärased ja võimalikke põhjuseid mitmeid. Esmaabis keskendutakse elutähtsate näitajate stabiliseerimisele. Üheks eluliseks näitajaks peetakse valu, mida saab ravida opioididega, mis kuuluvad kõige tugevamate farmakoloogiliste valuravivõtete hulka. Kahjuks võivad opioidide kasutusega kaasneda ka kõrvaltoimeid. Hetkel ei ole üldtunnustatud konkreetseid ravisoovitusi, kuidas valida opioide teatud seedekulgaga seotud haigusjuhtumi korral.</p> <p>Antud lõputöö on 2019. aasta Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku andmetele tuginev retrospektiivne uurimustöö. Viimase eesmärgiks on hinnata opioidide kasutust ja valu hindamist esmaabisse pöördunud kolme erineva diagnoosiga (äge pankreatiit, võõrkeha seedekulglas ja sooletuppumine) koertel. Opioidi kasutati üle pooltel esmaabisse pöördunud koertel. Valu hindamiseks kasutati ühemõõtmelist sõnadega kirjeldatavat skaalat. Loomaarstid lähtusid opioidi kasutamise otsusel oma valuhinnangust antud koeral ($p<0,001$), loomaomanikud aga tihti ei tuvastanud valu. Teadaolevalt on see üks esimesi uurimusi Eestis, mille tulemuste alusel saab järeldada, et loomaomanikud alahindavad</p>			

koertel ägeda valu esinemist. Kõige rohkem esines valu sooletuppumusega koertel. Tugevat valu märgiti ägeda pankreatiidi korral. Kõige vähem märgiti valutundvateks koeri, kellel oli võõrkeha seedekulglas.

Lõpuöö tulemusena selgus, et kõige tõhusam opioid valuvaigistamiseks ägeda pankreatiidi korral on buprenorfiin, võõrkeha esinemisel seedekulglas metadoon ja sooletuppumusega korral fentanüül. Töös kasutatud doosid vastasid tõenduspõhiselt rahvusvahelistele üldistele valuravijuhistele.

Märksõnad: valu, valuvaigistid, väikeloom, seedekulgla

ABSTRACT

Estonian University of Life Sciences		Abstract of Final Thesis	
Fr. R. Kreutzwaldi 1, Tartu 51006			
Author: Triin Edula		Curriculum: Veterinary Medicine	
Title: Opioid use in dogs: acute pancreatitis, gastrointestinal foreign body and intestinal intussusception			
Pages: 90	Figures: 26	Tables: 25	Appendixes: 2
Department / Chair: Chair of Clinical Veterinary Medicine			
Field of research and (CERC S) code: 3. Health, 3.2. Veterinary Medicine B750			
Veterinary medicine, surgery, physiology, pathology, clinical studies			
Supervisors: Ingrid Hang, DVM, PhD; Aleksandr Semjonov, DVM, Alo Tänavots, DSc			
Place and date: Tartu 2020			
<p>The most frequent emergencies in dogs are related to gastrointestinal tract. Clinical signs are frequently non-specific caused by multiple diseases. The focus at the emergency is to stabilize the vital signs, including pain, which can be treated with one of the most effective analgesics, opioids. There are various side effects caused by opioids. At the moment there are no valid guidelines for opioid usage for gastrointestinal emergencies.</p> <p>This study is retrospective, based on the data of the year 2019 in t Small Animal Clinic of the Estonian University of Life Sciences. The aim of this study is to evaluate the use of opioids and pain assessment in dogs with acute pancreatitis, foreign body in gastrointestinal tract and intestinal intussusception. Opioids were used in half of the emergency cases. Pain was assessed using unidimensional verbal descriptive scale. Veterinarians selected an opioid depending on their own pain scoring skills (p<0,001), frequently the pet owners did not identify pain. This is one of the first studies in Estonia, which could conclude, that owners are not sufficiently aware of pain levels of their pets.</p>			

Pain was the most common with intestinal intussusception, the less with intestinal foreign body. Acute pancreatitis was determined as very painful.

As a result of this study, the most effective opioid for pain management with acute pancreatitis was buprenorphine, methadone for gastrointestinal foreign body and fentanyl for intestinal intussusception. Doses used in this study were according to the general international pain management guidelines.

Keywords: pain, analgesics, small animal, gastrointestinal tract

SISUKORD

LÜHIKOKKUVÕTE	2
ABSTRACT	4
SISUKORD	6
LÜHENDID	8
SISSEJUHATUS	10
TÄNUAVALDUS	12
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	13
1.1. Valu füsioloogia.....	13
1.2. Valu hindamine ja Glasgow mitmemõõtmeline valu hindamisskaala.....	14
1.3. Opioidide klassifikatsioon	16
1.4. Opioidsed retseptorid ja nende toime seedekulglas	17
1.5. Opioidsete retseptorite agonistid	19
1.5.1. Morfiin	19
1.5.2. Metadoon.....	20
1.5.3. Fentanüül.....	21
1.5.4. Buprenorfiin	22
1.5.5. Butorfanool	23
1.6. Opioidsete retseptorite antagonistid.....	24
1.6.1. Naloksoon	24
1.6.2. Naltreksoon	25
1.7. Seedekulgla seotud esmaabi vajavad haigusseisundid.....	25
1.7.1. Äge pankreatiit	25
1.7.2. Võõrkehade esinemine seedetraktis	28
1.7.3. Sooletuppumus	30
1.8. Opioidi valik	32
1.8.1. Äge pankreatiit	32
1.8.2. Võõrkehad seedekulglas ja sooletuppumus	33
2. MATERJAL JA METOODIKA.....	35
2.1. Valim	35
2.2. Andmete registreerimine ja töötlus	36
2.3. Metoodika	37
2.3.1. Valu hindamise metoodika.....	37
2.3.2. Esmakasutatud opioidi tõhususe hindamise tabel	38
2.3.3. Ajaliste jaotuste moodustamine	39
2.4. Statistilised analüüsid	39
3. TULEMUSED	40
3.1. Valimi iseloomustus	40
3.2. Haigustunnused.....	41
3.3. Haiguste esinemissagedus ja suremus	43
3.4. Võõrkehade asukohad ja eemaldusmeetodid	44
3.5. Valu esinemine ja selle hindamine	46
3.6. Opioidi kasutus	47
3.6.1. Opioidide kasutuseesmärk	47
3.6.2. Opioidi kasutus sõltuvalt valu hinnangust	48
3.6.3. Esmakasutatud opioid ja järgnevad opioidid	50

3.6.4. Esmakasutatud opioidi tõhususe hindamine	53
3.6.5. Opioidide kasutus, kõrvaltoimed ja ravi jätkamine.....	55
3.7. Haigusseisundid	58
3.7.1. Äge pankreatiit – valu esinemine, tugevus ja opioidi kasutus	58
3.7.2. Võõrkeha seedekulglas – valu esinemine, tugevus ja opioidi kasutus	60
3.7.3. Sooletuppumus – valu esinemine, tugevus ja opioidi kasutus	64
4. ARUTELU	65
JÄRELDUSED	72
KASUTATUD KIRJANDUS	73
LISAD	88
Lisa 1. Glasgow valuhindamise skaala lühiversioon	89
Lisa 2. Lihtlitsents lõputöö salvestamiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks ning juhendaja(te) kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta	90

LÜHENDID

- ASA** – Ameerika Anestesioloogide Ühendus (*American Society of Anesthesiologists*)
- ATP** – adenosinotrifosfaat (*Adenosine TriPhosphate*)
- BOAS** – brahhüokefaalsete tõugude obstruktiivne õhuteede sündroom (*Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome*)
- cAMP** – tsükliline adenosinmonofosfaat (*cyclic Adenosine MonoPhosphate*)
- cPL** – koerte pankrease spetsiifiline lipaas (*canine Pancreas-Specific Lipase*)
- CRP** – C-reaktiivne proteiin (*C-Reactive Protein*)
- CTZ** – kemoretseptiivne päästik tsoon (*Chemoreceptor Trigger-Zone*)
- DOR** – *delta* klassi (δ) kuuluvad opioidsed retseptorid (*Delta Opioid Receptor*)
- ENS** – seedeelundkonna närvisüsteem (*Enteric Nervous System*)
- FAERS** – FDA kõrvaltoimete raporteerimise süsteem (*FDA Adverse Event Reporting System*)
- FCI** – rahvusvaheline tõukoerte föderatsioon (*Fédération Cynologique Internationale*)
- FDA** – Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiamet (*Food and Drug Administration*)
- GPCR** – G-valguga seotud retseptorite klass (*G Protein-Coupled Receptors*)
- IAPS** – Rahvusvaheline Valu Uurimise Assotsiatsioon (*International Association for the Study of Pain*)
- IM** – intramuskulaarne (lihasesisene) ravimi manustamisviis
- IV** – intravenoosne (veenisisene) ravimi manustamisviis
- IUPHAR** – Rahvusvaheline Alus- ja Kliinilise Farmakoloogia Ühendus (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology*)
- KOR** – *kappa* klassi (κ) kuuluvad opioidsed retseptorid (*Kappa Opioid Receptor*)
- MAC** – minimaalne alveolaarne kontsentratsioon (*Minimum Alveolar Concentration*)
- MAPK** – ühisnimetaja proteiinide rühmale, mis kontrollib kaskaadina rakujagunemist ja ioonide voolu läbi rakumembraani (*Mitogen-Activated Protein Kinase Cascades*)
- MODS** – mitme organi talitlushäire (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)
- MOR** – *mu*-klassi (μ) kuuluvad opioidsed retseptorid (*Mu-Opioid Receptor*)
- MSPV** – mittesteroidne põletikuvastane aine
- NDMA** – N-metüül-D aspartaadi retseptor (*N-Methyl-D-Aspartate*)

NOR – opioidised retseptorid, mille endogeenseks ligandiks on notsitseptiin orfaniin FQ (*the Orphan Nuclear Receptor*)

PSTI – pankrease sekretoorne trüpsiin inhibiitor (*Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor*)

SC – subkutaanne (*subcutaneus*) ehk nahaalune ravimi manustamisviis

SIRS – süsteemne põletikulise reaktsiooni sündroom (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

SNAP cPL – immunoensüümmeetodil põhinev kiirtest, mis tuvastab koerte pankrease spetsiifilise lipaasi esinemist

Spec cPLI – spetsiifiline koerte pankrease lipaasi immuunoreaktiivsustest (*Specific Canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity*)

SRB – püsivalt vabastuv buprenorfiin (*Sustained Release Buprenorphine*)

ZOR – zeta klassi (ζ) kuuluvad opioidised retseptorid (*Zeta Opioid Receptor*)

SISSEJUHATUS

Tänapäeval on opioidid veterinaarias olulisel kohal anesteesia protokollides ning analgeesia plaanides. Täielike *mu*-agonistide näol on tegemist kõige tugevamate valuvaigistitega. Ameerikas on suund vähendada opioidide kasutamist nii humaan- kui ka veterinaarmeditsiinis sotsiaalsete põhjuste tõttu (sõltuvushäired, üledoosidest tingitud surmad, kuritegevus). Tulevikus võidakse piirata eelkõige täielike *mu*-agonistide kättesaadavust – opioidid reserveeritakse esmajoonelise humaanmeditsiini jaoks ning alles seejärel saab olemasolevaid preparaate kasutada veterinaarias (Muir *et al.* 2018). Siiski on opioidid oluline ravivahend ägeda valu vaigistamiseks ning kroonilise valu tekke vältimiseks.

Esmaabi eesmärgiks on patsient stabiliseerida, ning selle saavutamisel suunata edasi, kas erialaarsti vastuvõtule või kodusele ravile. Esmaabimeditsiinis on esmasel tegevusel oluline mõju lõpptulemusele. Lisaks elutähtsale organite talitluse stabiliseerimisele, tuleks tähelepanu suunata ka gastrointestinaalse süsteemi funktsionaalsuse taastamisele, hoolimata, kas looma ravi jätkub kodus või loomakliinikus. Opioidid võivad tekitada iiveldust, kutsuda esile oksendamist, aeglustada seedekulgla motoorikat ja kokkuvõtlikult mõjuda isu pärssivalt (Plumbs 2018). *Mu*-agoniste on hakatud kasutama koos antiemeetikumidega, eeskätt kõrvaltoimete vähendamiseks (Kraus 2014). Kraus ja Cazlan poolt läbiviidud 2019. aasta uuringu küsitlusest, mille teemaks oli omanike tahe kasutada opioidide kõrvaltoimete ennetava ravi, selgus, et esiteks on loomaomanikud teadlikud võimalikest opioidide kõrvalnähtudest. Teiseks, enamused oleksid nõus maksma keskmiselt 76.50 USD võimalike vaevuste ärahoidmise eest ning kasutama operatsioonieelselt oksendamist ennetavat ravi. Selle saavutamiseks ollakse valmis tulema loomakliinikusse tund aega enne plaanitavat operatsiooni, et tagada ravi võimalikult suur edukus.

Antud lõputöö teemat on väikeloomadel vähe käsitletud. Sellest ajendatuna kogus autor 2019. aasta jooksul Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikumi pöördunud koerte kolme esmaabi vajava haigusseisundiga (äge pankreatiit, võõrkeha seedekulglas ja sooletuppumus) koerte haigusjuhtumid. Autor kogus andmeid antud loomakliiniku haldussüsteemist – ProvetCloud©.

Nende andmete põhjal oli eesmärgiks leida, milline opioid on tõhus valitud haigusseisundi puhul. Lisaks otsiti vastuseid küsimustele: millisel määral, mis eesmärkidel, milliste doosidena, kui pikalt ja, milliste kriteeriumide põhjal valitakse opioidseid ravimeid. Tähelepanu pööras autor ka valu hindamisele ja sellele, millist hindamissüsteemi enamasti kasutatakse esmaabi olukordades. Samuti uuriti, kuidas hindasid loomaomanikud ägedat valu enda koertel ja, kas loomaarstid arvestasid nende valuhinnanguid opioidse valuravi määramisel.

Loomaarstiõppe lõputöö on valminud Eesti Maaülikooli veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituudis.

TÄNUAVALDUS

Täna oma perekonda ja sõpru, kes mind kogu selle töö kirjutamise käigus on toetanud.

Lisaks toon välja inimesed, kellel on olnud minusse usku ja aitasid mind erialaselt kujundada: Jaana Parek, kes sütitas minusse huvi kirurgia vastu; Ave Kupper viis mind sisehaiguste mitmekülgsesse ja kohati põhjatusse maailma ning Valetina Oborina, kelle edasipüüdlikkus, kiirus ja julgus võtta vastu otsuseid rasketel hetkedel, on mulle inspiratsiooniks edasises erialases töös.

Täna oma juhendajaid. Aleksandr Semojonovit, kes andis väärtuslikku nõu opioidide ja valuravi teema valdkonnas. Suure tänu võlgnen Alo Tänavotsale, kes aitas mind kirjeldava statistika osas.

Eraldi tahan välja tuua oma lõpuöö põhijuhendajat, Ingrid Hangi, kes on olnud mulle väga suureks toeks ja eeskujuks kogu selle lõputöö kirjutamise teekonnal.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Valu füsioloogia

Rahvusvahelise Valu Uurimise Assotsiatsiooni (*International Association for the Study of Pain, IASP*) 1979. aasta definitsiooni alusel on valu ebameeldiv sensoorne ja emotsionaalne kogemus, mis on seotud tegeliku või võimaliku kudede kahjustusega. Seda definitsiooni on proovitud parandada ja täiustada, kuid sellega kaasnevad mitmed probleemid. Kuidas hoida lahus mõisted valu ja notsitseptsioon, kuidas hinnata valu tundmist mitteverbaalsetel inimestel ja loomadel. Samuti on arutletud, kas valu tundmiseks peab kõrvalseisja selle esinemist kinnitama ehk, kas valu on võimalik tunda üksikul saarel (Treede 2018). Valu jagatakse päritolu alusel notsitseptiivseks, neuropaatiliseks, segatüübiliseks (esimese kahe kombinatsioon) ja idiopaatiliseks. Notsitseptiivne valu tundmise põhjus on notsitseptiivsete retseptorite (sensoorsete vabade närvilõpmete) ärritus erinevate aistingute (temperatuur, keemilised ained, survemutused) tajumisele.

Notsitseptiivset valu on kahte tüüpi: vistseraalne (organitest lähtuv) ja somaatiline (kehast lähtuv). Üldiselt on vähe tähelepanu pööratud vistseraalse valu hindamisele koortel (Catanzaro *et al.* 2016). Neuropaatiline valu tekib närviraku või selle juhtetee kahjustuse tasandil. Selline valu esineb sageli taksikoortel, kellel on selgroolülide vaheketas välja-sopistunud närvikanalisse, kus nihkunud disk pitsub seljaajunärvi dorsaalsele juurele. Olemasolevad uuringud on keskendunud inimeste valu hindamisele koortega loodud mudelite põhjal (Boscan *et al.* 2011).

Valu tekib notsitseptiivsete retseptorite sensibiliseerimisega, vastuseks ärritusele välis- või sisekeskkonnast. Närvilõpmeid on kahesuguseid, A-delta ja C-tüüpi (Purves *et al.* 2011). Antud närvilõpmed reageerivad valulikele ärrititele erineva kiirusega. A-delta on müeliniseeritud kiud, mis edastavad informatsiooni kiiresti, mille tõttu valu võib olla nii terav, et loomal esineb soovimatus liikuda. Valu on enamasti hästi lokaliseeritud. C-kiud on seevastu jämedamad ja müeliniseerimata ning vahendavad infot aeglasemalt. Seeläbi on ka valu oma olemuselt tömp ja halvasti lokaliseeritav. Ärritatud notsitseptor muundab esialgse signaali elektriliseks impulsiks ja saadab mööda sensoorseid närvikiude notsitseptori seljaaju dorsaalsesesse sarve. Seal moodustatakse sünapse järgnevate neuronitega. Väravateooria

(Melzack, Wall 1965) alusel sõltub impulsi liikumine ühest neuronist teise ühel närvirakul korraga esinevate mitmete erutus- ja pidurdussünapside summatsioonist. Kindlad spetsialiseerunud neuronid kuuluvad nn väravrakkude (ingl k *gate cells*) hulka ning annavad signaale enda poolt eritatavate virgatsainetega (neuropeptiidid: enkefaliinid, endorfiinid, dünorfiinid), mis mõjutavad närvikiudude presünaptilisi lõpmeid. Endorfiinid pidurdavad signaali edasikannet. Samal põhimõttel takistavad eksogeensed opioidid valu edasikandumist ühest rakust teise. Seega esialgse stiimuli teekond peaauguni lõpetatakse seljaaju dorsaalses sarves sünaptilise pidurdusega. Väravateooriast on edasiarendus neuromaatiksi teooria, mis arvestab esiteks lisaks seljaajule ka peaju, kui signaalide peatumise või edasikandumise anatoomilist asukohta ja teiseks on leitud, et valu kujuneb mitme teguri (geneetika, kognitiivsed tundmused) koosmõjul (Melzack 2002).

Kõhuvalu on sage kaebus, millega pöörduakse erakorralisse vastuvõttu nii humaan- kui ka veterinaarmeditsiinis. Termin „äge kõht“ all määratletakse ootamatut kõhu piirkonnast kiirgavat valu. Kõhuvalul võib olla erinevaid põhjuseid: seedekulgla elundite seinte venituse valendikku kogunenud gaaside ja vedelike tõttu, verevarustushäiretest tekkinud isheemia ning põletikulised protsessid (Washabau *et al.* 2012). Sellele võib viidata järsk iseloomu muutus (loidus, agressiivsus, isutus) või kehahoiaku muutus (palvetaja poos, küürus selg). Ägeda kõhu patsiendi käsitlemisel on oluline läbi viia esmane triaaž, millest sõltub abivajamise kiirus ja edasine stabiliseerimisplaan (Pachtinger 2013). Kõhuvalu korral võivad kaasneda üldised seedehäirete sümptomid (Enberg *et al.* 2006; Mikszewski *et al.* 2003) nagu oksendamine, kõhulahtisus või iiveldus. Erakorralisse vastuvõttu pöördunutel on kirjeldatud enamasti põletikust tingitud keskmist kuni tõsist ägedat somaatilist valu (Wiese *et al.* 2005).

1.2. Valu hindamine ja Glasgow mitmemõõtmeline valu hindamisskaala

Valu osas on mitmeid arvamusi, millel ei ole teaduslikku tagapõhja (Hugonnard *et al.* 2004). Kolm järgnevat väidet on teaduslikult ümberlükatud (Wager *et al.* 2008): 1) osad tõud on tundlikumad kui teised – see ei ole ühest kinnitust leidnud. Samas on leitud koertel seos iseloomu ja valuväljenduse tugevuse ahel (Lush, Ijchi 2018); 2) operatsiooni läbiviimise kiirus ja kirurgi pädevus mõjutavad olulisel määral valu tundmust; 3) kastratsioon on koertel vähem valus kui ovariohüsterektoomia. Samuti on ümber lükatud, et vastsündinud kutsikad

tunnevad sabade kupeerimisel täiskasvanutest vähem valu (Wansbrough 1996). Loomaarstide seas läbiviidud küsitlusest, kuidas nad hindavad valu, selgus, et kuigi ollakse teadlikud valu võimalikest põhjustest ja enamus valiksid valuraviks opioide, siis valu hindamisskeeme kasutatakse harva (Catanzaro *et al.* 2016). Enam kui kümne aasta tagusest uuringust selgus, et veterinaarid peavad üldiselt valu kontrolli all hoidmist oluliseks ja tunnevad end pädevana valu äratundmisel, kuid enamasti kaheldakse enda võimes valu raskusastet hinnata ja kontrolli all hoida. Lisaks kirjeldati ka muret ravimite võimalike kõrvaltoimete pärast (Hugonnard *et al.* 2004).

Valul hinnatakse kahte osa: tunnetuslik (tugevus, asukoht ja kestvus) ning tundmuslik (valu emotsionaalne osa), mida loomadel hinnatakse subjektiivselt omaniku ütluste järgi (Epstein *et al.* 2015). Mitmed muutused, nii käitumuslikud kui ka füsioloogilised, aitavad hinnata looma seisundit (tabel 1). Väga hea oleks, kui valu hindamisse kaasatakse loomaomanikke, nii moodustub valuhinnang järgmistest teguritest: omanikelt saadud anamnees ja oskus hinnata valu, loomaarsti varasem kogemus ja otsus valu hindamisel (Epstein *et al.* 2015). Valu tuleks teatud ajavahemike järel korrapäraselt hinnata, sagedamini vahetult valuravi alguses või pärast plaanilisi valu tekitavaid menetlusi (Mathews *et al.* 2014). Kui analgeesia on kontrolli all, soovitatakse valu hindamise intervalle astmeliselt pikendada ja valu ravida, kuni seda enam pole (Epstein *et al.* 2015; Mathews *et al.* 2014).

Tabel 1. Muutuvad käitumuslikud ja füsioloogilised näitajad valu korral (Epstein *et al.* 2015; Mathews *et al.* 2014)

Käitumuslikud muutujad	Füsioloogilised muutujad
<ul style="list-style-type: none"> üldmulje kehahoiak käitumuslikud muutused suhtlemine teiste inimeste ja loomadega liikuvus ja aktiivsus reaktsioon puudutusele häälitsemine näoilmed isu roojamine ja urineerimine 	<ul style="list-style-type: none"> pupilli suurus südamesagedus hingamissagedus vererõhk südamerütm

Hindamissüsteeme on mitmeid ning sõltuvalt hindajast jaotatakse need kaheks rühmaks: subjektiivseks ja objektiivseks. Veterinaarias kasutatakse enamasti subjektiivseid hinnanguid, kuna need on kättesaadavamad, odavamad ja osad neist on teaduslikult tõestatud. Objektiivsed on sageli kallid ning kasutusala on piirdunud teadusuuringute ja ülikooli

kliinikutega. Subjektiivsed hindamissüsteemid jagatakse üheastmeliseks, mis hindavad valu tunnetuslikku osa (kirjeldav, arvuline ja nägemustajuline skaala) ja mitmemõõtmeliseks, mis hindavad ka tundmuslikku osa. Mitmemõõtmelisi skaalasid on mitmeid (näiteks Colorado Ülikooli väljatöötatud skaala koertele), kuid nendest on ägeda valu korral ainsana valideeritud Glasgow mitmemõõtmeline valu hindamise skaala (*The Glasgow Composite Measure Pain Scale*, lühidalt CMPS) (Holton *et al.* 2001, Morton *et al.* 2005).

Esmaabi olukordadeks on kohaldatud CMPSi lühivorm ehk CMPS-SF (Reid *et al.* 2007). Glasgow mitmemõõtmeline valu hindamise skaala lühiversioon (lisa 1) on tundlik ja vähese varieeruvusega hindajate vahel, mis aitab teha kiiret kliinilist valuravi otsust. See hõlmab endas kuute käitumiskategooriat, millest igaühele tuleb anda arvuline väärtus. Lõpptulemus kujuneb kõigi kuue alaosa väärtuste summast. Glasgow CMPS-SF skaala puuduseks võib olla tugev sõltuvus koera iseloomust ja selle väljendustugevusest valule, mistõttu võib valu kas üle- või alahinnata (Lush, Ijichi 2018).

1.3. Opioidide klassifikatsioon

Uuema määratluse järgi käsitletakse opioidi all keemilist ühendit, mis suudab seonduda ning omada toimet opioidsesse retseptorisse (Pasternak *et al.* 2013). Varasemalt kasutati opioidi asemel terminit opiaat.

Opioide jaotatakse päritolu, kehaomasuse ja retseptori ning selle toime mõju alusel. Põhilisi retseptoreid on kolm – *mu*, *kappa*, *delta* (Goodman *et al.* 1980). Viimati avastatute seas on notsitseptiini orfamiini FQ peptiidi ja *zeta*-retseptor (Dhaliwal, Gupta 2019). Rahvusvaheline Farmakoloogiaühendus (*International Union of Pharmacology* ehk IUPHAR) on soovitanud retseptorite jaoks järgmist nimetussüsteemi: *mu* ehk MOR, *kappa* ehk KOR, *delta* ehk DOR ja viimati avastatute jaoks NOR ning ZOR. Toime alusel retseptorisse jaotatakse opioide täielikuks ja osaliseks agonistiks, agonist-antagonistiks ning antagonistiks (tabel 2). Päritolu järgi jaotatakse organismis esinevateks ehk endogeenseteks ja mitteesinevateks ehk eksogeenseteks. Kuivõrd on muudetud loodusliku molekuli ehitust on opioidid jagatud looduslikeks, poolsünteetilisteks ja sünteetilisteks.

Tabel 2. Opioidide jaotus retseptorite ja nendesse avalduva toime alusel

Retseptor	Opioid	Agonist/antagonist
MOR	morfiin metadoon fentanüül	täielik agonist
	buprenorfiin	MOR osaline agonist
KOR	butorfanool	KOR-agonist/ MOR-antagonist

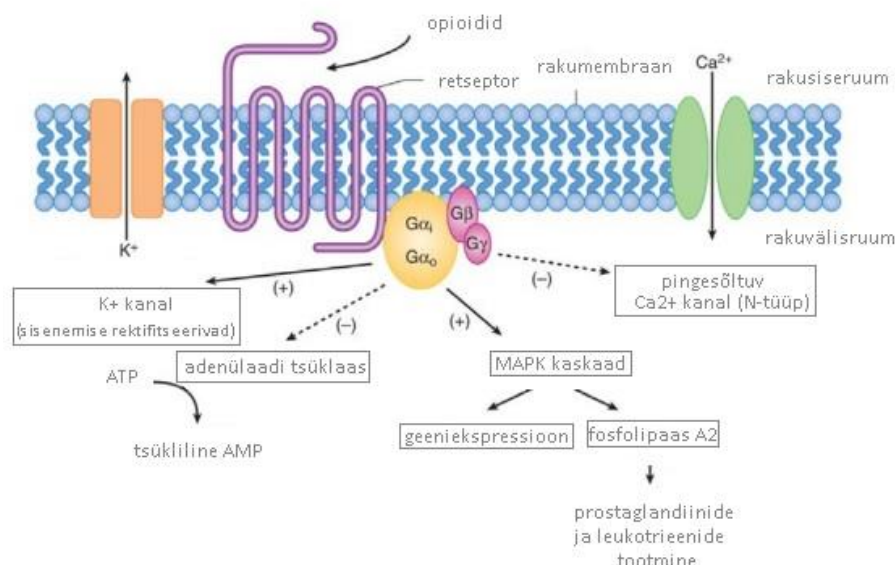
Märkused:

1. Lühend “MOR” (*Mu-Opioid Receptor*) tähistab *mu*-klassi (μ) kuuluvaid opioidsed retseptoreid.
2. Lühend “KOR” (*Kappa Opioid Receptor*) tähistab *kappa*-klassi (κ) kuuluvad opioidsed retseptoreid.

1.4. Opioidsed retseptorid ja nende toime seedekulglas

Opioidsed retseptorid kuuluvad G-valguga seotud retseptorite klassi (ingl k *G protein-coupled receptors*, GPCR), mille kehaomasteks ligandideks on opioidsed peptiidid (enkefaliinid, endorfiinid, dünorfiinid, endomorfiinid ja notsitseptsiin/orfamiin). Need peptiidid täidavad neurotransmitteri ja neurohormooni rolli. GPCR on suur transmembraanne signaalproteiinide klass, mis on oluline mitmete füsioloogiliste protsesside toimumiseks (Rosenbaum *et al.* 2009).

Opioidsed retseptorid avaldavad keskset valuvaigistavat toimet kesknärvisüsteemis. Opioidse ligandi seondumisel retseptoritesse vallandub signaalkaskaad (joonis 1), mille tulemusena pingetundlikud kaltsiumikanalid suletakse, kaaliumikanalid avatakse ning seejärel inhibeertakse adenülaattsüklaasi poolt läbiviidavat adenosiintrifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliks adenosiinmonofosfaadiks (cAMP). Viimane on ühtlasi ka närviimpulsi ülekande signaalmolekuliks (McDonald, Lambert 2016). Neuronid on hüperpolariseeritud seisundis, mis takistab närviimplusi erutuslaine levikut ning lisaks on neurotransmitteri vabanemine tõkestatud vähenenud signaalmolekuli (cAMP) kontsentratsiooni tõttu. Avastatud on opioide poolt tekitatud hüperalgeesia mehhanism, mis põhineb mitogeeni poolt aktiveeritud proteiinkinaaside klassi kaskaadi (MAPK) vallandumisel ja prostanglandiinide ja leukotrieenide sünteesil (De Freitas *et al.* 2019).



Joonis 1. Opioidide toime neuroni tasemel ja sellega kaasnevad rakusisesed signaalrajad (kohaldatud Millers *et al.* 2009 järgi).

Opioidsete retseptorite geeniekspressioon võib teatud olukordades organismis olla kas ülevõi alareguleeritud. Tolerantsusmehhanisme on mitmeid: endotsütoos, retseptori lagundamine ja vähenenud süntees (Waldhoer *et al.* 2004). Samas tõuseb opioidide geeniekspressioon põletikuliste seisundite korral (Anselmi *et al.* 2015).

Opioidid mõjutavad mitmesuguselt seedekulgla füsioloogiat. Esinevad kõrvalnähud (tabel 3), mis on seotud pikemaajalise tarbimisega (aeglustunud mao ja soolte tühjenemine) ja/või tekivad vahetult manustusjärgselt (iiveldus, oksendamine, isutus).

Tabel 3. Opioidide kõrvaltoimed koortel kirjanduse andmetel

Opioid	Gastrointestinaalsed kõrvaltoimed
Morfiin	iiveldus, oksendamine, vähenenud soole peristaltika, tahtele allumatu roojamine, vähenenud kõhunäärme sekreedi ja sapi nõristamine (Plumbs 2018); oksendamist vastane toime (Monteiro <i>et al.</i> 2009)
Metadoon	iiveldus, kutsub vähem oksendamist esile (võrreldes morfiiniga), tahtele allumatu roojamine, kõhukinnisus (Plumbs 2018)
Fentanüül	kõhukinnisus (Plumbs 2018); isutus (Hofmeister, Egger 2004)
Buprenorfiin	suurenenud süljevool (Plumbs 2018); kõhulahtisus ja isutus (Nunamaker <i>et al.</i> 2014)
Butorfanool	isutus, üldiselt vähene toime seedekulgla (Plumbs 2018)

Mao mootorikat (Allescher *et al.* 1988) ja soolestiku motiilsust ning sekretsiooni (DiCello *et al.* 2020) pärsitakse peamiselt MOR-i kaudu. Teised retseptorid (DOR ja KOR) nii suurt mõju ei oma (Hirning *et al.* 1985; Bardon, Ruckebusch 1985). Mitmed varasemad uuringud on näidanud, et MOR stimuleerib peensoole kontraktsioone, kuid need on antiperistaltilised (Gue 1988; Holle, Steinbach 2002). Perifeerselt avaldub opioidide mõju soolestiku närvisüsteemile (ENS), mille neuronid asuvad soolestiku lihaskihis ja submukoosa. MOR-i on leitud läbivalt maos ja soolestikus (Allescher *et al.* 1988; Holle, Steinbach 2002), eeskätt peensooles (DiCello *et al.* 2020; Lay *et al.* 2016). Geeniavalbumisuuringutes on näidatud, et samaaegselt ühes ja samas närvirakus on ekspresseeritud nii DOR kui MOR ja võimalik on mõlema retseptoritüübi koostoime (DiCello *et al.* 2020). Veel ei teata, millist kliinilist tähtsust see leid omab.

MOR-i kaudu toimub morfiini doosist sõltuv pankrease nõre sekretsiooni inhibeerimine (Konturek *et al.* 1978). MOR-i stimulatsioon tekitab sapijuha spastilisi kontraktsioone, mis võib omakorda vähendada sapi nõristamist (Roebel *et al.* 1979). Samas viimati mainitud uuringus leiti, et butorfanool omab silelihastele vähest toimet.

Püstitatud on hüpoteese, mis väidavad, et kui kasutada vere-aju barjääre mitteläbivaid MOR-antagoniste, siis säilib opioidide keskne valuvaigistav toime ja vähenevad kõrvaltoimed seedeelundkonnale (Yuan, Israel 2006; Yuan 2007). MOR-antagonist, nimega naloksoon, annuleerib *mu*-agonistide toimed kõikjal organismis. On proovitud leida antagoniste, mis säilitaksid opioidide analgeetilise toime ja samal ajal ei tekitaks soovimatuid kõrvaltoimeid. Uusimal antagonistil, metüülaltreksoonil, on leitud võimekus selle saavutamiseks, kuna see ei läbi vere-aju barjääri koertel (Kotake *et al.* 1988).

1.5. Opioidsete retseptorite agonistid

1.5.1. Morfiin

Oopiumist (*Papaver somniferum*) eraldatud morfiin (Huxtable 2001; Klockgether-Radke 2002) on klassikaline opioid, mida peetakse teiste opioidide arhetüübiks ja võrdlusaluse etaloniks. Tema kasutusala on keskmise ja tugeva valu vaigistamine ning teiste anesteetikumide poolt tekitatud rahustuse võimendamine (Guedes *et al.* 2008; KuKanich *et al.* 2005).

Morfiin avaldab mõju peamiselt *mu*-, vähemal määral *kappa*- ja *delta*-retseptoritele (Takemori, Portoghesi 1987). Lisaks suudab morfiin mõjutada käitumist, hõivates serotoniini retseptorid otsmikusagaras (Adriaens *et al.* 2012). Morfiini erisuseks on väga väike biosaadavus suukaudsel manustamisel, mistõttu seda manustamisviisi praktikas ei kasutata (KuKanich *et al.* 2005). Manustamisviisid on toodud tabelis 4. Võrreldes teiste *mu*-agonistidega läbib morfiin vere-aju barjääri halvasti, kuna ta on hüdrofiilsem (Roy, Flynn 1988) ja seeläbi võtab toimeaine pea- ja seljaaju vedelikku saabumine kauem aega kui vereplasmasse. Histamiini vabanemine on üks morfiini poolt vallandatud kõrvaltoimetest, millega võivad kaasneda mitmesugused kõrvalnähud (naha punetus, lööve ja madal vererõhk) (Baldo, Pham 2012). Kõik uuringud seda väidet ei kinnita. Kuigi histamiini kogus vereplasmas on koertel mõõdetav, siis ei kaasne sellega alati tõsiseid südameveresoonkonna häireid ning lööbeid (Guedes *et al.* 2007). Kõrvaltoimetest seedekulgla kirjeldatakse morfiinil nii oksendamise esilekutsumist (Guedes *et al.* 2008; KuKanich *et al.* 2005; Monteiro *et al.* 2009) kui ka selle pärssimist, erinevus tuleneb doosist (Blancquaert *et al.* 1986). Takahashi *et al.* 2007. aasta uuring näitas, et morfiinist tulenevat kõrvaltoimet, oksendamise esilekutsumist, saab kõrvaldada naloksooniga, säilitades samaaegselt keskset valuvaigistavat toimet.

1.5.2. Metadoon

Süntetiline *mu*-retseptorite agonist, metadoon, on morfiinist kaks korda pikema toimega (tabel 4). Lisaks toimib metadoon NDMA- retseptoritesse nende antagonistina. Metadooni valuvaigistav toime on võrreldav morfiini omaga (Kerr 2016), tagades parema valuravi kui buprenorfiin (Shah *et al.* 2018). Lisaks võib metadoon tekitada doosist sõltuva rahustuse (Monteiro *et al.* 2009; Puighibet *et al.* 2015). Siiski, üksiku toimeainena ei suuda metadoon koertel piisavalt rahustust tekitada (Diniz *et al.* 2013; KuKanich, Borum 2008) ja seetõttu kasutatakse seda pigem teiste ravimitega koos, vähendades nii vajaminevate anesteetikumide annuseid (Raillard *et al.* 2017).

Tabel 4. Opioidide kasutus boolusena valuvaigistamise eesmärgil koertel (Plumbs 2018)

Opioid	Doos (mg/kg)	Manustusviis	Taasmanustusvahemik (h) valuvaigistava toime säilitamiseks
Morfiin	0,5–1	SC, IM, IV	2
Metadoon	0,1–1		4–8
Fentanüül	0,005–0,008		1–2
Butorfanool	0,1–0,5		1
Buprenorfiin	0,005–0,3		6–12

Metadooni kasutatakse enamasti veenisiseselt. Naha alla manustamist on välja toodud ravimite käsiraamatutes (tabel 4), kuid Ingvast-Larsson *et al.* (2010) seda pigem ei soovita, kuna imendumine on väga varieeruv ja ettearvamatu.

Kõrvaltoimetest on peamiselt välja toodud tugev hingeldamine (KuKanich, Borum 2008; Menegheti *et al.* 2014; Monteiro *et al.* 2009). Meeleoluhäiretest võib tekkida liigne ärrituvus (Ingvast-Larsson *et al.* 2010; Menegheti *et al.* 2014). Seedeelundkonnale avaldab metadoon mõju mitmeti. Oksendamise esilekutsumise kohta esineb vastukäivaid andmeid (KuKanich, Borum 2008; Ingvast-Larsson *et al.* 2010; Monteiro *et al.* 2009, Raillard *et al.* 2017). Metadoon võib tekitada nii iiveldust (Menegheti *et al.* 2014), kui ka stimuleerida seedekulglat manustamisjärgselt, mis tekitab tahte allumatu roojamise (KuKanich, Borum 2008; Menegheti *et al.* 2014). Inimestel on leitud seos metadooni ja madala vere suhkrusisalduse vahel, mida järeldati Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (FDA) kõrvalnähtude raporteerimise süsteemi (FAERS) tulemuste analüüsist (Makunts *et al.* 2019). Antud uuringud koertel puuduvad.

1.5.3. Fentanüül

Fentanüüli sünteesimise esialgseks tõukeks oli leida morfiiniga sarnane analgeetikum, kuid vähemate kõrvaltoimetega. Aastal 1960. saabus läbimurre, kui Paul Jannseni poolt sünteesiti fentanüül (Stanley 1992). Sarnaselt metadooniga on fentanüül täielik *mu*-retseptori agonist, olles viimasest sajakordselt tugevam (Kerr 2016). Teine erinevus on kiire analgeetilise toime saabumine ja lühike kestvus veenisisesel manustamisel, mis võimaldab manustamist kohaldada vastavalt vajadusele (Sano *et al.* 2006).

Võimalikke manustamisviise veterinaarias on mitmeid (tabel 5): veeni-, lihase- ja ninasisene (Micieli *et al.* 2017). Erinevalt teisest *mu*-opiodidest saab fentanüüli kasutada nahapealse plaastrina (Martinez *et al.* 2013). Fentanüüli plaastrite kasutamisel tuleb lisaks arvestada mitmeid asjaolusid. Esiteks ettearvamatu biosaadavus, mis kõigub väga suurtes mõjukontsentratsioonides (Egger *et al.* 1998), mistõttu on kasutamise otstarbekuse üle arutletud (Egger *et al.* 2007). Teiseks, võib esineda oht loomale, kui plaaster ära süüakse (Schmiedt, Bjorling 2007) ning on leitud ka oht inimestele, kes puutuvad kokku fentanüüli plaastrit kandva koeraga. Plaastri osalisel söömisel on inimestel kirjeldatud üledoosist tingitud nähte nagu tugev rahustus ning aeglane südame- ja hingamisteggevus (Schiedt, Bjorling 2007).

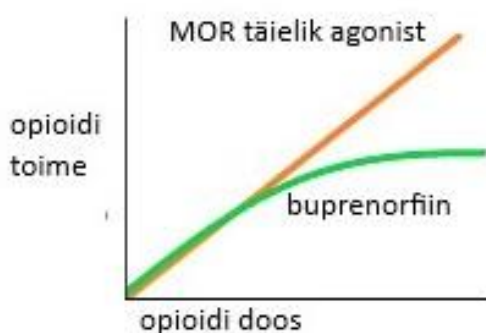
Fentanüüli kõrvaltoimetest on kirjeldatud ka aeglast südametegevust, hingeldamist, silma siserõhu tõusu ja pupillide ahenemist (Mrazova *et al.* 2018). Olenevalt doosist võib fentanüül tekitada ka isutust (Hofmeister, Egger 2004).

Tabel 5. Fentanüüli kasutus valuvaigistamise eesmärgil koertel (Plumbs 2018)

Opioid	Doos	Manustusviis	Taasmanustamisvahemik valuvaigistava toime säilitamiseks
Fentanüül	0,005–0,008 mg/kg	SC, IM, IV	1–2 tundi
	<5 kg 12 µg/h 5–10 kg 25 µg/h 10–20 kg 50 µg/h 20–30 kg 75 µg/h >30 kg 100 µg/h	transdermaalne	3–5 päeva

1.5.4. Buprenorfiin

Poolsünteetilist, osaliselt *mu*-agonisti klassi kuuluvat buprenorfiini kasutatakse sageli kerge kuni keskmise valu raviks. Buprenorfiin saavutab valuvaigistava toime võrdlemisi kiiresti ja selle kestvus on pikk (Nunamaker *et al.* 2014). Antud opioidile on iseloomulik annuse lävendefekt (ingl k *ceiling effect*), millest kõrgemate kontsentratsioonide kasutamine valuvaigistava toime tugevust ei suurenda (joonis 2) (Queiroz-Williams *et al.* 2014).



Joonis 2. Lävendefekt buprenorfiini näitel (Queiroz-Williams *et al.* 2014).

Piisava valuvaigistava toime on saavutanud järgnevad manustamismeetodid (tabel 4): nahaalune, lihase- ja veenisisene ning nahapealne (Moll *et al.* 2011). Buprenorfiinil on olemas pikemaajalist valuvaigistavat toimet tagav preparaat – püsivalt vabastuv buprenorfiin

(SRB), mis ühekordse nahaaluse süstina tagab analgeesia viie ööpäeva jooksul (Nunamaker *et al.* 2014).

Kõrvaltoimetest esineb kõhulahtisus, isutus ja sedatsioon (Nunamaker *et al.* 2014). Samas kirjeldas Andaluz *et al.* 2009. aasta uurimustöös, et buprenorfiin doosis 0,01–0,02 mg/kg ei põhjustanud koertel kõrvaltoimeid. Ühes haigusjuhtumi käsitluses kirjeldati koeral anafülaktilist reaktsiooni pärast veenisisest manustamist (Rossanese, Rigotti 2015). Rottide umbsoole abrasiooni mudeli katsed on täheldanud seost buprenorfiini ja operatsioonijärgselt tekkinud liidetega kõhukelme ja kõhuõõne organite vahel (Peck *et al.* 2008).

1.5.5. Butorfanool

Butorfanool avaldab agonistina mõju *kappa*-retseptoritele ja antagonistina *mu*-retseptoritele ehk tegemist on agonist-antagonisti rühma kuuluva opioidiga. Butorfanool leiab sageli kasutust anesteesiaprotokollides koos teiste rahustitega, toimides nendega sünergiliselt ning süvendades sedatsiooni koertel (Girard *et al.* 2009; Monteorio *et al.* 2009). Hingamisraskuste esmaabis valitakse sageli opioidide seast just butorfanool, kuna väheste kõrvaltoimete tõttu on butorfanool suhteliselt ohutu ja tekitab kerge rahustava toime, mida on vaja, et leevendada raskendatud hingamisega kaasnevat ärevust (Beal 2013; Sumner, Rozanski 2013). Lisaks suudab butorfanool täielike *mu*-agonistide toimet tagasi pöörata, säilitades samal ajal *kappa*-retseptorite poolt juhitud sedatsiooni. Siiski ei ole butorfanool valulike protseduuride jaoks piisav, kuna toimeaeg on lühike ja valuvaigistav võimekus nõrk (Kerr 2016).

Manustamisviise on kolm: lihase- ja veenisisene ning nahaalne (tabel 4). Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi nahaalusel ja lihasesisesel manustamisel koertel (Pfeffer *et al.* 1980) ja hobustel (Chiavaccini *et al.* 2015) ei ole täheldatud.

Kõrvaltoimeid esineb võrreldes teiste opioididega vähem. Kirjeldatud on kõharefleksi allasurumist (Christie *et al.* 1980) ja pupilli ahenemist (Mrazova *et al.* 2018). Endoskopeerimisel on leitud eelis metadooni ees. Esiteks üksikikravimina suudab butorfanool tekitada mõõduka rahustuse (Monteiro *et al.* 2009) ja teiseks, maolukuti sfinkter on lõtvunud ning avaneb iseeneselikult sagedamini (McFadzean *et al.* 2017).

1.6. Opioidsete retseptorite antagonistid

Mu-retseptori antagonistid leiavad sageli kasutust esmaabimeditiinis (tabel 6). Humaanmeditiinis kuuluvad MOR-antagonistid opioididest üledoosi saanud narkomaanide elustamisprotokolli juurde. Ka koertel võib esineda sarnast probleemi, küll aga vaid siis, kui loom saab kogemata näksida talle paigaldatud fentanüüli plaastrit. Riskirühma kuuluvad ka politsei töökoerad, kes võivad kokku puutuda narkootikumidega. Veterinaarmeditiinis kasutatakse antagonistide üledoosist tingitud nähtude kõrvaldamiseks vähem kui humaanmeditiinis.

Tabel 6. Antagonistide kasutus opioidide poolt tekitatud kõrvaltoimete korral koertel (Plumbs 2018)

Opioid	Doos (mg/kg)	Manustusviis	Taasmanustusvahemik (h) toime säilitamiseks
Naloksoon	0,01–0,04	SC, IM, IV	1–2
Naltreksoon	0,1–1,0		4–8
Metüülnaltreksoon	0,005–0,008		1–2

Antagonistide kasutamisel tuleb arvestada, et enam ei ole tagatud opioidne valuvaigistav toime (v.a perifeersed antagonistid), mistõttu on vajadus kasutada teisi farmakoloogilisi valuravivõtteid. Pikatoimeliste agonistide kasutamisel võib looma seisund uuesti halveneda, kui antagonisti mõjuaeg on lühem (Kerr 2016). Järgnevalt kirjeldatakse kahte antagonisti – naloksooni ja naltreksooni.

1.6.1. Naloksoon

Naloksoon on kõige enam kasutatav ja valuvaigistava toime saabumise suhtes kiireim MOR-antagonist (tabel 1). Kõrge afiinsusega antagonistina konkureerib naloksoon eksogeensete ligandidega retseptori aktiivkeskuses ja blokeerib agonisti poolt vahendatud signaali. Hõivamata retseptoritesse naloksoon ei toimi.

Osalise antagonisti, buprenorfiini, toime kõrvaldamiseks vajatakse võrreldes täielike MOR-agonistidega kõrgemaid doose (Egger *et al.* 2013; Kerr 2016). Kuna toime saabumine võtab paar minutit, on võimalik ravimit tiitrida sobiva mõjuefekti saabumiseni (Kerr 2016). Naloksooni manustatakse veeni- ja lihasesiseselt (tabel 6). Esmaabi olukorras võib saavutada ravimi mõjukontsentratsiooni ninasisese manustamisega (Barr *et al.* 2018), kuid

see manustustee vajab rohkem uuringuid, leidmaks väikseimat tõhusat doosi (Wahler *et al.* 2019).

Eluohtlikuim kirjanduses väljatoodud kõrvaltoime on kopsuturse (Barr *et al.* 2018). Siiski peavad mõned uuringud (Essler *et al.* 2019; Freise *et al.* 2012) naloksooni turvaliseks ravimiks ja doose 40 kuni 160 µg/kg ohututeks (Freise *et al.* 2012). Samuti ei mõjuta naloksooni kasutus politseikoorte haistmismeelt (Essler *et al.* 2019).

1.6.2. Naltreksoon

Naltreksoon on MOR-antagonist, mis erineb naloksoonist pikema toimeaja (tabel 6) poolest. Osad autorid soovivad eelistada naloksooni opioidide kõrvaltoimete tagasipööramisel (Plumbs 2018). Kirjanduses on kõrvaltoimeid vähe mainitud – kõige rohkem on leitud tugeva sügeluse esinemist (Schwartz 1993).

Metüül-naltreksoon on naltreksooni modifitseeritud variant, mis ei suuda läbida vere-aju barjääri ja säilitab opioidi poolt tekitatud tsentraalse analgeesia (Yuan, Israel 2006). Teisisõnu tegemist on selektiivse perifeerse MOR-antagonistiga, mida kasutatakse perifeerset opioidsete retseptorite stimulatsiooni poolt tekitatud seedekulgla mootorikahäirete raviks. 1993. aastal koortega läbiviidud katse näitas, et metüül-naltreksoon toimib tõhusalt morfiini tekitatud oksendamisrefleksi pärssimiseks (Schwartz 1993). Hiljutised, alla kümne aasta vanuseid, sellekohased uuringud koorte osas puuduvad. Metüül-naltreksooni metabolism on liigiti varieeruv nii ainevahetusradade kui -produktide osas (Chandrasekaran *et al.* 2010). Seetõttu ei ole teada, kui asjakohane on üle kanda ühe liigi uurimustulemused teisele.

1.7. Seedekulgla seotud esmaabi vajavad haigusseisundid

1.7.1. Äge pankreatiit

Äge pankreatiit on koortel sagedasti esinev kõhunäärme põletikuline seisund (eeskätt pankrease eksokriinse osa), mis võib tekitada erineva raskusastmega tüsistusi ning olla surmav. Haigus võib kulgeda järkjärguliselt, tekitades raskematel juhtudel süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomi (SIRS) ja progresseeruda mitme organi talitlushäireks (MODS). Ägeda pankreatiidi korral võib tekkida ka pankrease koe nekroos ja fibroos

(eeskätt kroonilise pankreatiidi puhul), mõnikord vaid vähese põletikulise vastega (vähese põletikurakkude tekkega). Eksokriinsel pankreasel on mitmeid mehhanisme, mis kaitsevad antud organit iseenesliku hävitamise/seedimise eest: eelensüümid, ensüümide säilitamine lüsoosoomide väliselt, õige paikne pH, piisav verevarustus. Haigus vallandub vaid siis, kui kõik need eelpool nimetatud kaitsemehhanismid on häiritud teatud määral. Haiguse kujunemine põhineb eelensüümi, trüpsinogeeni, enneaegsel muutumisel aktiivseks trüpsiiniks ja seda juba pankrease aatsinuse rakkudes (Nelson, Couto 2013). Selle tagajärjel aktiveeritakse ka teised seedeensüümid, mille tagajärjeks on kõhunäärme lagundamine, mis väljendub turses ja põletikulise reaktsiooni ja võimaliku pankrease nekroosi tekkes. Edasise kulu korral tekib põletikurakkude ja tsütokiinide vabastamine ja võib tekkida paikne või laialdasem kõhukelmepõletik. Kroonilise pankreatiidi korral tekib fibroos.

Pankreatiiti on leitud kõikidel koeratõugudel, kuid osadel tõugudel on selleks eelsoodumus. Inglise kokkerspanjelitel on kirjeldatud kõhunäärmepõletiku autoimmuunset alavormi, mille käigus T-lümfotsüüdid kahjustavad pankrease juha. Lisaks arvatakse, et haigusele muudavad vastuvõtlikumaks geenimutatsioonid keha enda kaitsemehhanismides. Trüpsiini enneaegset teket pidurdab pankrease sekretoorne trüpsiini inhibiitor (PSTI). Kindlad muutused PSTI geenides võivad olla eelsoodumuseks pankreatiidi tekkeks (Watson *et al.* 2011). Üldtunnustatud on tõdemus, et pankreatiit on mitme teguriga haigus, mida mõjutavad ülekaal, rasvarikas toitumine, toidujääkide ja prügi söömine, hiljutise kirurgia teostamine, hormonaalsete häirete esinemine (diabeet, neerupealiste ületalitlus, kilpnäärme alatalitlus) ja teatud ravimite (sulfoonamiidid, asatiopriin) kasutus (Mansfield 2012a). Sageli jääb pankreatiidi põhjus teadmata, hoolimata püüdlustest jõuda haiguse tekke põhjuseni (Mansfield 2012b; Watson 2015).

Kõhunäärmepõletiku haigustunnused on erinevad. Ägeda kulu korral võib esineda isutus, loidus, äge oksendamine ning kõhuvalu, kõhulahtisus ja šokk (Gori *et al.* 2019, Kuzi *et al.* 2019). Kergemal juhul võivad esineda seedehäired, mis väljenduvad isutuse või mõnekordse oksendamisenä. Äge pankreatiit võib, olenevalt raskusastmest, olla väga valulik seisund. Esineda võib nii vistseraalne kui somaatiline valu, mille põhjused on erinevad: põletik, keemiline ärritus proteolüütiliste ensüümide poolt, kohalik verevarustuse häire, peritoniit (Washabau *et al.* 2012).

Diagnoosimise teeb keeruliseks mitmesuguste mittespetsiifiliste haigustunnuste esinemine ja ühe otsustava mitteinvasiivse testi puudumine (French *et al.* 2018). Käesoleval ajal

põhineb ägeda pankreatiidi diagnoosi määratlus erinevate diagnostikavõtete kombinatsioonis: anamnees, kliiniliste sümptomite esinemine, piltagnostika ja/või koerte pankrease spetsiifilise lipaasi ensüümi (cPL) piisav kvantitatiivne tõus (French *et al.* 2018; Gori *et al.* 2019; Mansfield *et al.* 2008; Nielsen *et al.* 2019; Okanishi *et al.* 2019). Pankreatiidi diagnoosimist on lihtsustanud kommertstestide turule tulek. Lisaks on olemas kiirtest, mida saab teostada loomakliinikus kohapeal (SNAP cPL). Laboratoorselt hinnataval spetsiifilise koerte pankrease lipaasi immuunoreaktiivsustestil (*Spec cPLI*) on kõrgem spetsiifilisus ja madalam tundlikkus kui SNAP cPL-i testil (McCord *et al.* 2012). Piltagnostikast on kõrge tundlikkus ultraheliuuringul, mille tulemuse täpsus sõltub radioloogi oskustest. Pankreatiidile iseloomulik leid on suurenenud hüpoehhogeensete aladega kõhunääre, mis on ümbritsetud hüperehhogeense rasvikuga (Nelson, Couto 2013). Lisaks võib täheldada vaba vedeliku esinemist kõhuõõnes. Samas, patoloogilise leiu puudumisel kõhuõõne ultraheli abil, kõhunäärme põletikku välistada ei saa (Kook *et al.* 2014). Võrreldes ultraheliuuringuga on kompuutertomograafia abil läbiviidud angiograafia uuring tundlikum ja täpsem ning võimaldab leida portaalveeni tromboosi, mis on üks pankreatiidi tüsistustest (French *et al.* 2018). French *et al.* 2018. aasta uurimuses tuvastati tugev statistiline vastavus tugevalt tõusnud cPL-i ja kompuutertomograafias nähtavate spetsiifiliste muutuste vahel. Pankreatiidi lõppdiagnoosi saamise kuldstandardiks on histopatoloogiline uuring, mida tavapraktikas tihti ei kasutata, kuna sellega kaasnevad erinevad riskid (Nelson, Couto 2013) ja muutused kõhunäärmes ei ole enamasti ühtlaselt jaotunud, mistõttu ei pruugi alati üksikute biopsiate (eeskätt just pankrease servadest võetud biopsiad) alusel lõppdiagnoosi saada (Newman *et al.* 2004).

Kõhunäärmepõletiku ravi keskendub haigustunnuste leevendamisele (Nelson, Couto 2013; Okanishi *et al.* 2019). Kasutatakse vedelikteraapiat verevoolu parandamiseks elundites ningveetustumise ja elektrolüütide tasakaalustamise raviks. Olulisel kohal on valuravi, milleks sageli kasutatakse opioide boolustena või püsiinfusioonina (Nelson, Couto 2013; Okanishi *et al.* 2019). Valuravi vastet tuleks jälgida, hinnata ja vajadusel muuta. Enamasti ei vaja äge pankreatiit antibakteriaalset ravi (Chang, Steiner 2016) ja kasutus on näidustatud ainult ägeda nekrootilise pankreatiidi puhul. Kirjeldatud on ka prednisolooni lisamist raviskeemi, mis on lühendanud hospitaliseerimisaega ja vähendanud suremust, kuid selle kasutamine antud haiguse korral ei ole veel väga hästi teaduslikult tõestatud (Okanishi *et al.* 2019). Toitumisele soovitatakse tähelepanu pöörata koheselt, ning alustada võimalikult varakult enteraalse toitmisega, mis võib kiiremini taastada koera söögiisu ning parandada

üldseisundit (Harris *et al.* 2017). Pankreatiidi korral soovitatakse koeri toita liitsüsivesikutel põhineva toiduga, millel on madal rasvasisaldus (Rankovic *et al.* 2019).

Prognooosi hindamise jaoks on välja töötatud kliiniliste tunnuste indeks, mis aitab määratleda haiguse raskusastet. Antud indeksi väärtus üle 6,5 viitab 50% suremusele seitsme päeva jooksul (Gori *et al.* 2019). Loomakliinikus viibimise aega aitab ennustada eelpool kirjeldatud kompuutertomograafia. Selle diagnostikavahendiga on võimalik tuvastada väga täpselt portaalveeni tromboosi, kui ägeda pankreatiidi tüsistust ja nekrotiseerunud pankreasele omast heterogeenset kontrastaine levimust. Nii portaalveeni tromboosi kui ka nekrotiseerunud pankrease leid tähendavad vajadust pikemaajaliseks raviks loomakliinikus (French *et al.* 2018). Üksiku koera seisundi hindamiseks saab jälgida C-reaktiivse proteiini (CRP) taset vereseerumis (Mansfield *et al.* 2008), aga antud põletikumarker ei ole pankreatiidile spetsiifiline. Samuti asoteemia esinemist seostatakse kõrgema suremusega (Gori *et al.* 2019, Kuzi *et al.* 2019). Suremus koertel on kirjanduse andmetel 24,8–27,7% (Gori *et al.* 2019; Kuzi *et al.* 2019).

1.7.2. Võõrkehade esinemine seedetraktis

Kõige sagedamini pöörduakse koertega esmaabi vastuvõttu ägedate seedehäirete tõttu (Parr, Otto 2013). Kliinilised tunnused ei ole tavaliselt kindlale seisundile ainuomased ja sõltuvad võõrkeha asukohast. Söögitorus esinevad võõrkehad võivad tekitada regurgiteerimist, öögatamist, valu neelamisel ja hingamisraskusi (Bongard *et al.* 2019; Sutton *et al.* 2016). Võõrkehade sissesöömisel kirjeldatakse enamasti oksendamist ja isutust (Bongard *et al.* 2019; Hayes 2009; Hobday *et al.* 2014; Juvet *et al.* 2010). Sharma *et al.* 2010. aasta uuringus leiti võõrkeha seedekulgla 33% koertest, kelle üheks tunnuseks oli oksendamine. Lisaks võivad antud koerad olla jõuetud ning näitavad välja valu kõhupiirkonna katsumisel (Hobday *et al.* 2014). Valu võib olla nii vistseraalne kui ka somaatiline ning tekkida põletiku, isheemia, mao- ja soolestiku väljavenitatus tõttu (Washabau *et al.* 2012). Sageli esinevad võõrkehad söögitorus just väiksematõulistel (*yorkshire*'i terjer) koertel (Bongard *et al.* 2019).

Võõrkehad võivad olla erinevad – lineaarsed (niit, lõng), teravad (kont, kivi), üksikud (mänguasjad) või söövitavad (patarei, kemikaalid). Kuju omadustest sõltub patsiendi elumus. Lineaarsete võõrkehade esinemisel on koertel kliinilised nähud tavaliselt kauem

kestnud, tekkinud patoloogiad seedekulglas tõsisemad, loomakliinikus viibimine pikema-
aegsem ja suremus suurem (Hobday *et al.* 2014). Allaneelatud esemed varieeruvad suuresti,
alates kontidest kuni naiste hügieeniproduktideni (Deroy *et al.* 2015; Yang *et al.* 2018).

Oluline samm võõrkeha diagnoosimisel on põhjalik kliiniline ülevaatus ja anamnees. Koertel esinevad enamasti ebakorrapäraseid võõrkehad, mida on mõnikord võimalik tunda kõhuõõne palpatsioonil (Hayes 2009). Võõrkehade diagnoosimiseks (või välistamiseks) kasutatakse tavapraktikas, sõltuvalt võõrkeha asukohast, pildiagnostikat: röntgenoloogilist või ultraheliuuringut. Viimase eeliseks on uuringu suurem tundlikkus, kui võõrkeha asub maos või peensooles. Võõrkehale võib viidata ultraheliuuringuga mõõdetud iseloomulik soole laienemine (läbimõõt üle 1,5 cm) (Sharma *et al.* 2010) ja distaalse akustilise varju esinemine (Tyrrell, Beck 2006). Röntgenuuringul võib esineda võõrkeha ees gaasiga liigtäitunud soolestiku osa või on võõrkeha tuvastamine kohene, kui see on piisavalt röntgenkontrastne (Nelson, Williams 2010). Kui kahtlustatakse võõrkeha esinemist soolestikus, siis on varasemalt kasutatud viienda nimmelüli ja peensoole suurima laiuse mõõdu suhet. Siiski ei ole diagnoosimisel soovitatav toetuda ainult sellele mõõdusuhtele, kuna antud diagnostika viisi tundlikkus ja spetsiifilisus on madal (66%) ja seega ebapiisav (Ciasca *et al.* 2013). Teised abistavad meetodid, mis võivad võimendada röntgenkontrastsust võõrkehade tuvastamise jaoks on: kordusröntgeni teostamine kahtlust tekitava kogunenud gaasi või vedeliku edasiliikumise hindamiseks, pärasoole täitmine õhuga ja kontrastaine kasutus. (Hobday *et al.* 2014; Nelson, Williams 2010). Söögitorus asuvate võõrkehade diagnoosimiseks eelistatakse kasutada röntgenuuringut kas koos või ilma kontrastaineta (Bongard, *et al.* 2019; Burton *et al.* 2017).

Võõrkehi on leitud kõikidest seedekulgla osadest. Söögitorus peetuvad enamasti kas luud või nende tükid (Bongard *et al.* 2019; Rosseau *et al.* 2007; Sutton *et al.* 2016). Seedekulglast on enamlevinud võõrkehade peetumiskohtadeks koertel tühisool (Hayes 2009), magu (Boag *et al.* 2005) ja söögitoru distaalne osa (Bongard *et al.* 2019; Burton *et al.* 2017). Harvemad on juhud, kui võõrkeha perforerub läbi seedekulgla kõrvalolevatesse elunditesse (Mahajan *et al.* 2012).

Diagnoosijärgselt tuleb otsustada, kas on vaja teostada endoskoopiline uuring, diagnostiline laparotoomia või kasutada sümptomaatilist ravi. Nii nagu kirurgiline sekkumine, ei ole ka endoskoopia riskivaba protseduur ja on vastunäidustatud, kui esineb söögitoru rebend (Juvet *et al.* 2010) või kui võõrkeha on oma olemuselt teravate servadega (Burton *et al.* 2017).

Kõige suurema riskiga on võõrkeha eemaldamine söögitoru distaalsest osast endoskoobi abil (Burton *et al.* 2017). Söögitorus peetunud võõrkeha tuleb eemaldada koheselt (Bongard *et al.* 2019). Ösofagostoomia ja ösofagoskoopia meetodi edukused on samaväärsed (Deroy *et al.* 2015). Samas on leitud, et just kirurgilise sekkumise korral on statsionaarsel ravil viibitud aeg pikem ja rahalised kulud suuremad (Juvet *et al.* 2010). Lisaks on Burton *et al.* 2017. aasta uuring jõudnud tulemusele, et kirurgilise sekkumise korral on prognoos halvem.

Seedetrakti võõrkehaga patsiendid vajavad esmalt seisundi stabiliseerimist, eeskätt vedelike-terapia (Boag *et al.* 2005) ja valuravi näol. Lisaks kasutatakse raviskeemis sageli antibiootikume ja maohappesuse alandajaid (Hayes 2009; Yang *et al.* 2018). Kuna söögitoru võõrkehade korral esineb sageli erineval tasemega ösofagiiti, siis on näidustatud limaskesti kaitsvate ainete lisamine raviskeemi (Bongard *et al.* 2019).

Võõrkehad tekitavad lisaks hüpovoleemiale ka elektrolüütide ja happe-alus tasakaalu häireid (Hobday *et al.* 2014; Boag *et al.* 2005). Kirjeldatud on tüsistusi seedekulglas, näiteks nagu soolestiku nekroosi ja perforatsiooni tõttu tekkinud septilist peritoniiti, millele võib järgneda surmlõpe (Hayes 2009; Hickey, Magee 2011; Hobday *et al.* 2014). Söögitorus asuvad objektid võivad samuti tekitada nii aspiratsiooni pneumooniat, söögitoru perforatsiooni ja verejooksu, kui ka mädarinnakut, söögitoru põletikke ning sidekoelisi valendikku ahenda-vaid striktuure (Bongard *et al.* 2019; Burton *et al.* 2017; Deroy *et al.* 2015). Enamus söögitorus asuvate võõrkehade juhtumite korral esineb ösofagiit, millest tõsiseid kahjustusi esineb 30% koertest. Harvemal juhul võib söögitoru nekrotiseeruda ja/või tekkida väljasopistis (Juvet *et al.* 2010).

1.7.3. Sooletuppumus

Sooletuppumus ehk intestinaalne intusseptsioon on sooleosa sissesopistumine järgneva sooleosa valendikku. Eristatakse ägedat ja kroonilist vormi. Tuppumisi on kirjeldatud läbi-valt seedekulglas, kuid kõige sagedamini esineb tuppumist soolestikus ning seetõttu sellele ka antud töös keskendutakse. Seda esineb sageli noortel koertel, eriti niudekäärsoole ühenduskohas (Fernandez *et al.* 2017; Patsikas *et al.* 2003; Rallis *et al.* 2000). Harva võib esineda sooleosade kahekordne tuppumine (Atray *et al.* 2012; Bellezza *et al.* 2016). Sooletuppumuse põhjused on erinevad haigused, mis mõjutavad soolestiku motoorikat. Nendeks võivad olla soolestikku tabandunud nakkushaigused (leptospiroos ja teised

bakterioosid, parasitoosid, parvoviirus ja teised viroosid), kasvajalised protsessid (leiomüoom, plasmotsütoom), võõrkehad ja muud põletikku tekitavad seisundid (Bellezza *et al.* 2016; Fernandez *et al.* 2017; Schwandt 2008; Schweighauser *et al.* 2009).

Sarnaselt võõrkehade esinemisele seedekulglas, on ka sooletuppumusele viitavad haigustunused ebamäärasead. Samuti võib olla valu patogeneesi sarnane, kuna ka siin on tegemist võimaliku seisundiga, mis tekitab põletikku, verevarustushäireid ja soolestiku väljavenitatust (Washabau *et al.* 2012). Ainus eripära on kõhus võimalik palpeeritav tihkem sooleosa (Patsikas *et al.* 2003; Rallis *et al.* 2000). Haiguse kliinilised sümptomid võivad olla oksendamine, kõhuvalu ja/või verine kõhulahtisus (Patsikas *et al.* 2003; Rallis *et al.* 2000; Schwandt 2008). Veriroe esineb pigem ägeda kui kroonilise kulu korral (Patsikas *et al.* 2008).

Tuppumuse diagnostika kuldstandardiks on ultraheli, millega saab leida ristivaates iseloomulikke vahelduvalt hüpo- ja hüperehhogeenseid mitmekordseid ringjaid struktuure, mida tekitavad tuppunud sooleosade erinevad kihid (Atray *et al.* 2012; Patsikas *et al.* 2003, Patsikas *et al.* 2008). Teiste, samalaadseid sümptomeid andvate, haigusseisundite välistamiseks ja/või tuppumuse diagnoosimiseks võib kasutada ka röntgenuuringut kõhuõõnest, kuid leid võib sageli jääda liiga ebamääraseks (Patsikas *et al.* 2003; Rallis *et al.* 2000; Schweighauser *et al.* 2009).

Sooletuppumuse ravi on kirurgiline. Operatiivsele sekkumisele eelneb seisundi stabiliseerimine vedeliktreaapia abil, sest tihti esineb antud juhul elektrolüütide tasakaaluhäireid (Schweighauser *et al.* 2009). Operatsioonijärgselt kasutatakse vajadusel antibiootikume (Atray *et al.* 2012; Fernandez *et al.* 2017), maohappesuse alandajaid (Schweighauser *et al.* 2009) ja valuraviks opioide ja/võiteisi analgeetikume (Patsikas *et al.* 2008; Rallis *et al.* 2000).

Osad tuppumusjuhtumid lahenevad ainult kirurgia abil, mille käigus eraldatakse kästisi väga ettevaatlikult invagineerunud sooleosa. Mõned tuppumusjuhtumid vajavad lisaks kahjustunud sooleosa eemaldamist (resektsiooni) ja anastomooside teostamist (Bellezza *et al.* 2016; Fernandez *et al.* 2017; Rallis *et al.* 2000; Schweighauser *et al.* 2009).

Kirurgilisi menetlusi raskendavad mõnikord juba moodustunud liited (Rallis *et al.* 2000). Soovituslik on võtta biopsiad soolest, et leida võimalik allolev põhjus, kuigi sageli seda ei leita, hoolimata püüdlustest (Patsikas *et al.* 2003; Rallis *et al.* 2000). Kirjeldatud on iseneselikke sooletuppumuse lahenemisi, mis esinevad küllaltki harva (Patsikas *et al.* 2008, Schweighauser *et al.* 2009).

1.8. Opioidi valik

1.8.1. Äge pankreatiit

Opioidide valik ja kasutus ägeda pankreatiidi korral põhineb eksperimentaalsetel katsetel koertega (Mansfield 2012a). Äge pankreatiit on väga valulik seisund, millele kõige tugevama analgeesia tagab MOR-agonistide kasutus, kuid nende võimalik kõrvaltoime süsteemsel manustamisel on eelpool mainitud sapijuha spastiline kontraktsioon. Fentanüüli mõju sapijuhale on väiksem kui morfiinil (Kerr 2016). Opioididest kasutatakse ägeda pankreatiidi valuraviks (tabel 7) metadooni, hüdromorfiini, fentanüüli, remifentanüüli ja buprenorfiini (Mansfield, Beths 2015). Siiski soovitatakse kasutada pigem fentanüüli või buprenorfiini, kuna sellisel juhul on teoreetiline võimalus sapijuha spastiliseks kontraktsiooniks väiksem (Kerr 2016; Mansfield 2012a).

Tabel 7. Opioidide kasutus ägeda pankreatiidi diagnoosiga koertel kirjanduse andmetel

Opioid	Doos ja manustamisviis	Manustamise vahemik	Allikas	Eesmärk
Morfiin	0,1–0,5 mg/kg IM, SC	4–6 h	Mansfield, Beths 2015	valuravi
	0,1 mg/kg/h CRI		Mansfield, Beths 2015	
	0,1 mg/kg epiduraalne	12–24 h	Mansfield, Beths 2015	
Metadoon	0,1–1 mg/kg, IM, IV, SC	2–4 h	Mansfield, Beths 2015	sedatsioon
Fentanüül	2 µg/kg boolus	0–3 h	Mansfield, Beths 2015	
	3–6 µg/kg/h, CRI		Okanishi <i>et al.</i> 2019	
	0,2–0,8 µg/kg/min, CRI		Mansfield, Beths 2015	
	3 µg/kg/h, CRI		Chang, Steiner 2016	
	0,003–0,005 mg/kg/h	plaaster	Mansfield, Beths 2015	
	info puudus		Harris <i>et al.</i> 2017 French <i>et al.</i> 2018	
Hüdromorfoon	0,05–0,15 mg/kg, IM, IV, SC	2–6 h	Mansfield, Beths 2015	valuravi
Remifentanüül	0,2–0,8 µg/kg/min, CRI		Mansfield, Beths 2015	
Buprenorfiin	0,4 mg/kg, IV	8 h	Chang, Steiner 2016	
	10–40 µg/kg, IM, IV	6–8 h	Mansfield, Beths 2015	
Butorfanool	info puudus		French <i>et al.</i> 2018	sedatsioon

Soovitatud on kasutada valuraviks korraga erinevate ravimirühmade kombinatsioone erinevatel manustamisviisidel, mis toimiksid mitmel tasandil valu leevendamise eesmärgil.

Nii kasutatakse valuraviskeemides samaaegselt opioide, NDMA-agoniste ja lokaalanesteetikume (Chang, Steiner 2016). Ravimeid manustatakse kas boolustena või püsiinfusioonina. Lokaalanalgeetikumil, lidokaiinil, kirjeldatakse teatud põletikuvastaseid toimeid (Chiang *et al.* 2008), mistõttu on sellel oma roll valuraviskeemis. Humaanmeditsiinis läbiviidud uuringus on ägeda pankreatiidi korral buprenorfiin olnud mõjusam kui prokaiin (Jakobs *et al.* 2009). Kui on vajadus tugevama valuvaigistamine opioidi poolt, siis kasutatakse täieliku MOR-agonisti manustamist epiduraalselt (Mansfield 2012b). Sellisel manustamisviisil on leitud mitmeid eeliseid: paraneb elumus ja tõhustub mikrotsirkulatsioon pankreases (Bachmann *et al.* 2013; Sadowski *et al.* 2015).

Ühisjoon töös käsitletud haigusjuhtumite ravimi valikul on mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPV) kasutuse vältimine. Sageli on sellised esmaabi patsiendid kas veetustunud ja/või hüpovoleemilised (Mansfield 2012a). Nagu juba eelpool mainitud, halvendab ägeda pankreatiidiga patsientidel prognoosi asoteemia esinemine (Gori *et al.* 2019, Kuzi *et al.* 2019). Seega võib halvendada MSPV kasutus oluliselt neerude funktsiooni. Kodus jätkatakse suukaudset valuravi tramadooli ja/või gabapentiiniga (Chang, Steiner 2016).

1.8.2. Võõrkehad seedekulglas ja sooletuppumus

Sooletuppumus ja võõrkehade esinemine seedekulglas on mõlemad kirurgilist sekkumist vajavad erakorralised seisundid, mistõttu käsitletakse neid seisundeid antud peatükis koos.

Teadaolevalt ei ole seni kirjanduses käsitletud opioidi kasutust seedekulglas esineva võõrkehaga koertel ja uuritud nende võimalikku mõju tervistumisele. Kirjeldatud on erinevate opioidide kasutust anesteesiaskeemides (tabelid 8 ja 9).

Arvestades nii opioidide erinevaid kõrvaltoimeid seedekulgale (tabel 3), kui ka võõrkeha ning sooletuppumuse korral esinevast obstruktsioonist tingitud lokaalseid mao ja soolestiku motoorikahäireid (Capak *et al.* 2001; Koike *et al.* 1981), on võimalik, et nende kahe negatiivse asjaolu kombineerimisel pikeneb operatsioonijärgselt soolestiku talitluse taastumise aeg.

Tabel 8. Opioidide kasutus võõrkeha diagnoosiga koertel kirjanduse andmetel

Opioid	Doos ja manustamisviis	Manustamise vahemik	Allikas	Eesmärk
Fentanüül	2,95 mg/kg, IV, boolus		Hickey, Magee 2011	sedatsioon
	2 µg/kg, IV, boolus		Erhardt <i>et al.</i> 2015	sedatsioon
	2–3 µg/kg/h, CRI		Erhardt <i>et al.</i> 2015	valuravi
	3–8 µg/kg/h, (koos ketamiini ja lidokaiiniga) CRI		Hickey, Magee 2011	valuravi
Hüdromorfoon	0,1 mg/kg	6 h	Hickey, Magee 2011	valuravi
Remifentanüül	1 µg/kg/h, CRI		Erhardt <i>et al.</i> 2015	valuravi
Buprenorfiin	10 µg/kg, IV	8 h	Erhardt <i>et al.</i> 2015	valuravi
Butorfanool	0,4 mg/kg, IV	6–8h	Yang <i>et al.</i> 2018	valuravi

Tabel 9. Opioidide kasutus sooletuppumuse diagnoosiga koertel kirjanduse andmetel

Opioid	Doos ja manustamisviis	Manustamise vahemik	Allikas	Eesmärk
Morfiin	0.5–1 mg/kg, IM	info puudus	Patsikas <i>et al.</i> 2008	valuravi
Morfiin (või petidiin)	info puudus	info puudus	Rallis <i>et al.</i> 2000	
Fentanüül	2–4 µg/kg, IV	info puudus	Patsikas <i>et al.</i> 2008	
Fentanüül	2 µg/kg, IV		Erhardt <i>et al.</i> 2015	sedatsioon
	2–3 µg/kg/h, CRI			valuravi
	1 µg/kg, CRI			
Remifentanüül	1 µg/kg, CRI			
Petidiin	3–6 mg/kg, IM	info puudus	Patsikas <i>et al.</i> 2008	
Buprenorfiin	0,01 mg/kg, IV	8 h	Schweighauser <i>et al.</i> 2009	
Butorfanool	0,1, mg/kg, IM		Patsikas <i>et al.</i> 2008	

Opioidi mõju seedekulgale on põhjalikult uuritud humaanmeditsiinis. Kehaomaste opioidide füsioloogia uurimiseks on tehtud katseid, milles on tekitatud eksperimentaalselt soole motoorikahäireid ja kokkuvõtlikult on leitud, et kehaomaste opioidide mõju on suurim katsega esilekutsutud soole funktsioonihäire korral (Sanger, Tuladhar 2004). Koerte loomakliinikus viibimise aeg võõrkeha kirurgilise eemaldamise järgselt on olnud keskmiselt kuus päeva (Capak *et al.* 2001).

2. MATERJAL JA METOODIKA

2.1. Valim

Uuringu valim koosnes koertest, kellega omanikud pöördusid Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku erakorralisse vastuvõttu ägedate seedesüsteemile viitavate haigustunnuste tõttu perioodil 01.01.–31.12.2019. Haigustunnustest esinesid järgnevadt: isutus, loidus, oksendamine, kõhulahtisus ja valu esinemine. Haigusjuhtumite andmed pärinesid loomakliinikus kasutatavast andmebaasist Provectcloud© (Finnish Net Solutions, Soome). Sel printsiibil valiti esialgsesse valimisse 363 koera. Hiljem keskenduti ainult koertele, kellel diagnoosi aluseks arvati olevat üks järgmistest võimalikku (ägedat) valu põhjustav haigusseisund: äge pankreatiit, võõrkeha seedekulglas või sooletupumuse. Esialgselt 363 koerast jäi pärast sellist selektsiooni alles 80 koera, kelle kohta koguti lisaks täiendavaid andmeid.

Ägeda pankreatiidi diagnoosiga rühma valiti koerad (n=10), kellel esines vähemalt kaks eelpool nimetatud haigustunnust ning esines positiivse tulemusega SNAP cPL kiirtest. Ägeda pankreatiidi juhtumite diagnooside detailsus varieerus, kuna kõiki positiivseid kiirtestide tulemusi ei kinnitatud kvantitatiivselt (pankreatiidi korral $Spec\ cPLI \geq 400\ \mu g/L$). Ägeda pankreatiidi diagnoosimise “kuldstandardit”, histopatoloogilist analüüsi, ei teostatud valimis olevate koerte diagnoosi kinnitamiseks.

Võõrkeha diagnoosiga rühma moodustasid koerad (n=68), kellel olid, kas üks eelpool mainitud haigustunnustest ja/või kahtlus võõrkeha esinemisele (“sodisõõmine”, varasemalt esinenud võõrkeha või omanik nägi võõrkeha söömist pealt). Lisaks arvestati, kas esines iseloomulik kujutava diagnostika leid (+/–) või tuvastati diagnostilise laparotoomia käigus võõrkeha.

Sooletupumusega rühmas olid koerad (n=2), kellel tuvastati tuppumusele iseloomulikud leiud ultraheliuuringu abil ja/või kinnitati diagnoos diagnostilise laparotoomia käigus.

Uuringust jäeti kõrvale kõik need koerad, kellel olid varasemalt diagnoositud krooniliselt kaasuvad haigused (näiteks krooniline neerukahjustus, diabeet, põletikuline soolehaigus, toiduallergia või -talumatus).

2.2. Andmete registreerimine ja töötlus

Provetccloud© andmebaasist kogutud andmed 80 koera kohta talletati tabelarvutus programmis Microsoft Excel 2016© (Microsoft®, Ameerika Ühendriigid).

Koerte kohta registreeriti järgnevad tunnused: vanus (kuudes), statsionaarsel ravil viibitud päevade arv, üldine opioidide kasutusaeg (ehk statsionaarsel ravil viibides) päevades (st, eraldiseisvalt opioidi (metadoon, fentanüül, buprenorfiin, butorfanool) kasutuskestus päevades. Lisaks märgiti andmestikku koerte tõug, otsus jätta koer loomakliinikus statsionaarsele ravile, opioidi kasutamise otsus, opioidi esmakasutus ning sellele järgnevalt kasutatud opioid(id) (metadoon, fentanüül, buprenorfiin, butorfanool), opioidi doos, võimalik opioidi kõrvaltoime esinemine, diagnoos, elumus. Valu hindamiseks kasutati loomaarstide ja -omanike märkmeid koertel valu esinemisest ja loomaarstide poolt registreeritud valu kirjeldust. Lisaks koguti võõrkeha haigusjuhtumite korral ka võõrkeha eemaldusmeetod (kirurgia, endoskoopia, klistiir, oksendamise esilekutsumine) ning samuti otsus mitte sekkuda ehk jälgimisele jätmine, võõrkeha ravimeetodi edukus, tüsistuste teke ja võõrkeha füüsiline olemus.

Koeratõud jaotati ametliku koeratõugude FCI-süsteemi¹ (*Fédération Cynologique Internationale*) määratluse alusel 10 tõurühma ja lisagrupina eristati veel ka segaverelised koerad.

Haigustunnuste analüüsil oli valimi suuruseks 80 asemel 79 koera, kuna ühel isendil puudus vastavasisuline info. Võõrkeha asukoha esinemise analüüsiks moodustasid valimi need koerad (n=39), kellel oli võõrkeha asukoht kindlaks määratud, kas piltdiagnostika või eemaldusmeetodi abil. Opioidide kasutuse ja sellest järgenvate analüüsides juures moodustas valimi need koerad (n=50), kellel kasutati opioide kas valuraviks ja/või rahustuseks.

Võõrkeha eemaldusmeetod loeti edukaks, kui koer jäi ellu, protseduuridega kaasnenud tüsistused arvestati eraldisesivalt.

Ajalise määrangu jaoks (opioidi kasutuskestus) jaoks moodustati 12 tunni kriteerium. Kui opioidi oli kasutatud üle selle, siis oli konkreetset ravimit kasutatud üks päev. Samamoodi

¹ <http://www.fci.be/en/Nomenclature/>

loeti esimeseks statsionaarsel ravil viibitud päevaks kui koer oli loomakliinikus viibinud vähemalt 12 tundi.

Opioidi kasutuseesmärk oli tõlgendatud vastavalt haigusloole sisule, kas opioidset valuvaigistit kasutati rahustuseks või valuvaigistamiseks. Kui oli selgelt väljendatud, et kindlat opioidi kasutati rahustuseks, siis nii ka seda tähistati. Samadel alustel hinnati ka opioidse valuvaigisti kasutuseemärki valu vaigistamiseks. Samas tuleb arvestada, et kui loomaarst kasutas opioidi eelkõige rahustuse eesmärgil, siis ei välistanud see samal ajal kaasnevat valuvaigistavat toimet.

Opioidi kasutamisega seotud võimalikud kõrvaltoimed märgiti andmestikku, kui need esinesid vahetult pärast manustamist ja/või olid loomaarsti poolt haiguskaardile märgitud.

2.3. Metoodika

2.3.1. Valu hindamise metoodika

Lõputöö jaoks koostati tabel 10, milles seati vastavusse esmaabi osakonna loomaarsti kirjeldav hinnang valu esinemisele koera kliinilisel ülevaatusel ja tõlgendus valu tugevusele.

Kui koera haigusloos ei olnud kirjas loomaomaniku ja/või -arsti tähelepanekuid muutustest looma käitumises või koeral valu esinemine ei olnud selgelt dokumenteeritud, siis tõlgendati seda kui valutut seisundit. Seega info puudumist ravikaardil tõlgendati kui valu mitte esinemist.

Antud lõputöös ainuke valuhindamismeetod oli ühemõõtmeline kirjeldav skaala (Firth, Haldane 1999), mida modifitseeriti uurimistöö analüüside tegemiseks. Selle skeemi alusel anti kaudne hinnang, kas ja kuidas mõjutas esmaabi loomaarsti otsus valu esinemise kohta opioidi kasutust.

Tabel 10. Autori valutugevuse tõlgendus lähtuvalt loomaarsti hinnangust

Esmaabi andva loomaarsti hinnang	Autori tõlgendus valu tugevusele
pinges	nõrk
ebamugav	keskmine
valus	tugev
valutu	valutu

Töös hinnati loomaarsti hinnangut “ebamugav” tugevamat valu väljendavaks, kui “pinges”. Osa koertest võisid tajuda loomaarsti kui võõra inimese puudutusi ohuna, mille tõttu võisid kõhulihased ülevaatusel pingesse tõmbuda.

Loomaomanike ja -arsti valuhinnangute omavahelise võrdluste tegemiseks kasutatakse selle tabeli lihtsustatud variant – kas koeral esines valu või mitte. Omanikud tõlgendasid valuhinnangut tähelepanekuna lemmiku käitumise muutuses või enesetundes (näiteks ‘rahutus’, ‘õnnetum olek’).

2.3.2. Esmakasutatud opioidi tõhususe hindamise tabel

Lõputöö jaoks loodi opioidi tõhususe tabel 11, mis aitas hinnata kaudselt opioidi valuvaigistavat võimekust. Opioid hinnati tinglikult kas tõhusaks (piisavalt valuvaigistavaks) või mitte selle alusel, kuidas kasutati edaspidi opioide pärast esmakasutatud opioidi manustamist, kas samal või järgneval päeval (tabel 11). Kui doosi tõsteti või vahetati potentsema opioidi vastu välja, hinnati valuvaigistavat toimet ebapiisavaks. Vastupidiselt, piisavalt tõhusaks hinnati, kui doos jäi samaks, langetati, vahetati opioid vähempotentse MOR-agonisti vastu välja või lõpetati valuravi.

Tabel 11. Esmakasutatud opioidi toime hindamise jaotus piisavaks ja ebapiisavaks

Kriteeriumid esmakasutatud opioidi hindamiseks	Piisava valuvaigistava toimega opioid	Ebapiisava valuvaigistava toimega opioid
Esmakasutatud opioidi doosi muutus samal või järgneval päeval	doos jäi samaks või langetati	doos tõsteti
Esmakasutatud opioidi vahetus	kasutatud opioid jäi samaks	opioide vahetati MOR-i suhtes potentsema opioidi vastu
Opioidi taasmanustamise vahemiku muutus	lühenes	pikenes
Loomaarsti ja/või -omaniku märked valu esinemise kohta haigusloos	märked valu kohta puudusid haigusloos	dokumenteeritud märke haigusloos

Lisaks võeti arvesse loomaarstide ja -omanike märkeid valu esinemise kohta. Ühel korral oli loomaarst märkinud, et kasutatud opioid selles doosis oli ebapiisav ning vajab valuravi ümberhindamist. Kui märkeid valu esinemise kohta puudusid, arvati seda kui valuravi piisavaks olemist (juhul kui ei olnud muutusi opioide kasutuses). Lisaks arvestati, kui koer

lubati pärast erakorralist vastuvõttu kodusele ravile, milline oli omanikepoolne tagasiside. Ühe koera puhul uuris loomaarst omanikult koera tervise osas ja sai teada, et koer tundub omaniku jaoks jätkuvalt valulik. Ühte kriteeriumit opiooni hindamisel ei kasutatud (opiooni taasmanustamise vahemiku muutus), kuna selliseid koeri valimis ei olnud.

2.3.3. Ajaliste jaotuste moodustamine

Uuringu jaoks loodi seoste olulisuse hindamiseks järgnevad jaotused: 1) statsionaarsel ravil viibitud aeg jaotati aritmeetilise keskmise alusel pikaks (≥ 3) ning lühikeseks (< 3). Sellest lähtuvalt hinnati ravile jätmise pikkuse seost kindla opiooni kasutuskestusega. 2) Valimi väiksuse tõttu jaotati opioide MOR-i toime alusel kolme rühma: toime puudub (butorfanool), osaline ja täielik agonist (buprenorfiin, metadoon ja fentanüül) ning täielik agonist (metadoon, fentanüül).

2.4. Statistilised analüüsid

Kirjeldavate statistiliste arvarakteristikute ja nendevaheliste seoste olulisuse hindamiseks kasutati tabelarvutusprogrammiga Microsoft Excel 2016© (Microsoft®, Ameerika Ühendriigid). Tunnuste omavahelise seose hindamiseks kasutati χ^2 -testi (hii-ruut test). Tunnustevaheline seos hinnati statistiliseks oluliseks olulisuse nivool $< 0,05$.

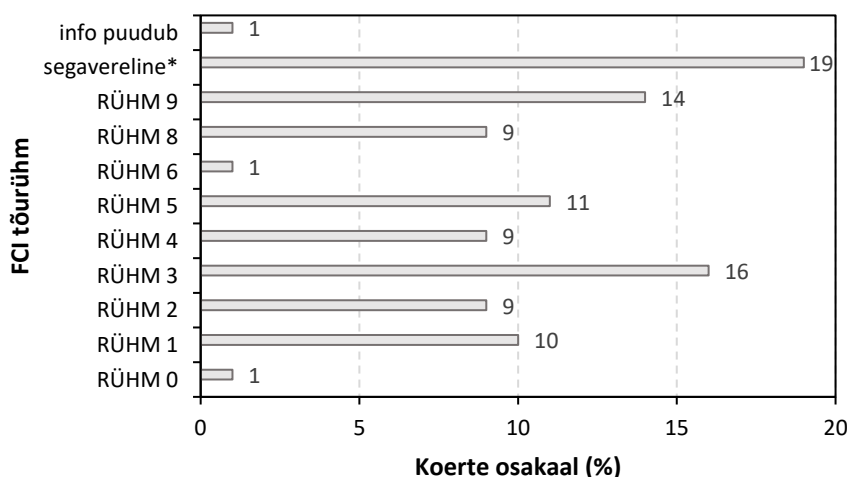
3. TULEMUSED

3.1. Valimi iseloomustus

Valimis oleva 80 koera keskmine vanus oli 2 aastat, kellest noorimaks osutus 2-kuune ja vanimaks 13-aastane indiviid. Soolises jaotuses oli isaseid koeri kümne võrra enam kui emaseid: 45 isast ja 35 emast koera (vastavalt 56 ja 44%). Koerte keskmine statsionaarse ravi aeg oli 3 päeva, lühim 1 ja pikim aeg 10 päeva.

Pöördumine esmaabi vastuvõttu ei olnud aasta lõikes ühtlane. 57% koertega pöörduiti loomakliinikusse enim aasta teises pooles. Kõige vähem pöörduiti valimis olevate koertega vastuvõttu perioodil aprillist juunini (19% koertest).

FCI-süsteemi¹(*Fédération Cynologique Internationale*) tõurühmade jaotuse alusel (n=80) olid kolm enamesindatud gruppi (joonis 3): 1) kolmas (terjerid), 2) üheksas (seltsi- ja kääbuskoerad) ja 3) viies rühm (špitsilaadsed ja aborigeenet tüüpi). Kõige rohkem esines siiski segaverelisi koeri (19%). Ühe koera kohta tõulisuse info puudus. FCI-süsteemi¹ seitsmendasse (seisukoerad) ja kümnendasse rühma (hurdad) kuuluvaid koeri ei esinenud.



Joonis 3. Koeratõugude jaotus FCI-süsteemi¹ alusel

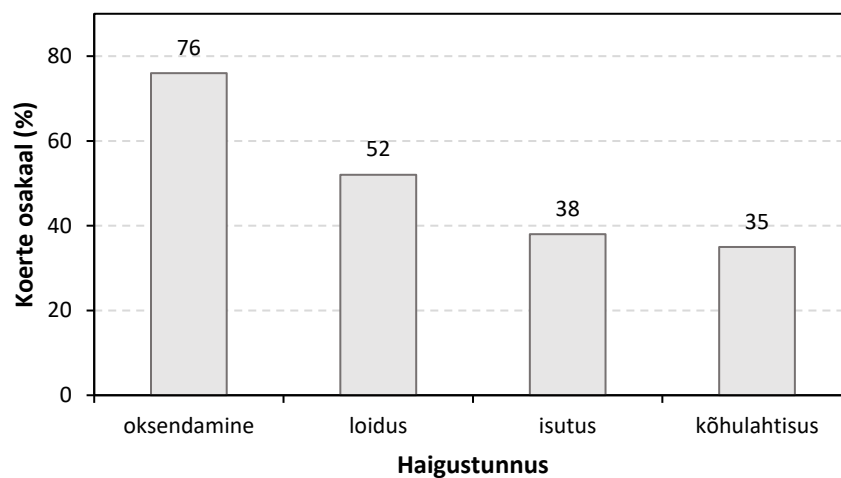
(*Fédération Cynologique Internationale*) (segavereline* – ei kuulu FCI-süsteemi¹) (n=80).

¹ <http://www.fci.be/en/Nomenclature/>

Tõugude arvestuses (n=64) oli kõige sagedamini esindatud taksikoer (11%), kellele järgnesid võrdselt (8%) kääbusspits, kuldne retriiver ja saksa lambakoer.

3.2. Haigustunnused

Uuringus olnud koertel (n=79) olid kõige sagedasemad haigustunnused (joonis 4) oksendamine (76%) ja loidus (52%), millele järgnesid isutus (38%) ja kõhulahtisus (35%). Harvem esines kõhukinnisust (10%).



Joonis 4. Haigustunnuste esinemine koertel (n=79).

Kliiniliste tunnuste omavahelise seose analüüsil (tabel 12) selgus, et loiduse sümptom oli statistiliselt oluliselt seotud isutusega ($p < 0,001$). Need sümptomid esinesid korraga 38% koertest, kuid mõlemat tunnust ei esinenud samaaegselt 33% koertest. Oluline oli seos ka oksendamisel nii kõhulahtisuse kui ka loidusega ($p < 0,05$). Loidus ja oksendamine esinesid samaaegselt 48% koertest. Oksendamist esines ainult 29% ja loidust 8% koertest. Kõhulahtisus ja oksendamine olid registreeritud 38% koertest. Oksendamine ning samaaegne tavapärane rooja konsistents ja roojamissagedus märgiti 29% koertest.

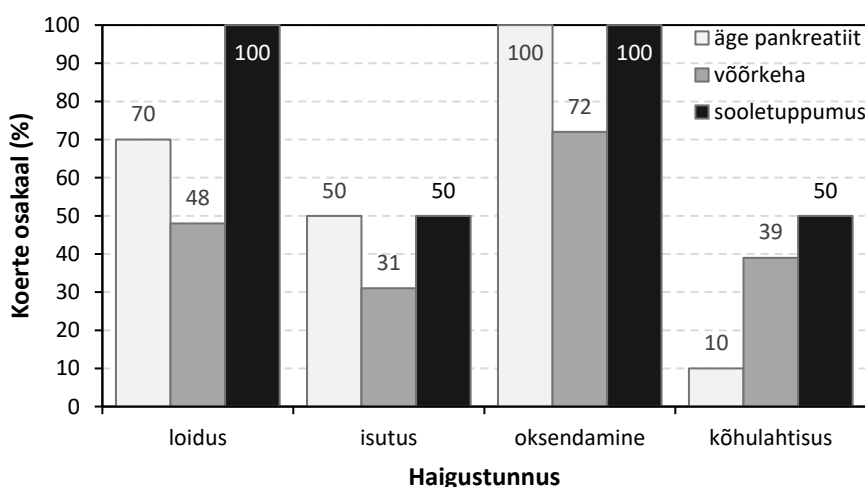
Tabel 12. Kliiniliste tunnuste omavaheliste seoste olulisus

Seos	P-väärtus
Loidus ja isutus	<0,001
Oksendamine ja loidus	0,02
Oksendamine ja kõhulahtisus	0,03
Kõhulahtisus ja loidus	0,07
Kõhulahtisus ja isutus	0,14

Isutuid koeri oli registreeritud ainult kolm, mistõttu selle tunnuse seost oksendamisega polnud võimalik hinnata.

Kõhulahtisuse ja loiduse samaaegse esinemise seos ei olnud statistiliselt piisavalt usaldusväärne ($p=0,07$), ehkki tendents statistilise olulisuse suunas esines. Mitteiluline seos leiti kõhulahtisuse ja isutuse koosesinemisel ($p=0,14$).

Ägeda pankreatiidi ($n=10$) korral esines kõigil kümnel koeral oksendamine (joonis 5). Järgnes loidus (70%) ja isutus (50%). Kõhulahtisust kirjeldati ainult ühel koeral.



Joonis 5. Kolme erineva diagnoosiga koerte haigustunnuste jaotus (äge pankreatiit $n=10$, võõrkeha $n=67$, sooletuppumus $n=2$).

Võõrkeha esinemisel seedekulglas ($n=67$) oli kõige sagedasem kliiniline tunnus oksendamine (72%), millele järgnes loidus (48%) ja kõhulahtisus (39%). Isutust märgiti 31% ja kõhukinnisust 10% koertel. Võõrkeha esinemisel seedekulglas ($n=39$) olid kliinilised tunnused väga varieeruvad ja sõltusid asukohast, kus võõrkeha esines. Suus asuvad võõrkehad ($n=5$) ärritasid koeri tugevalt, kirjeldati koonu kraapimist käpaga (60%) ja

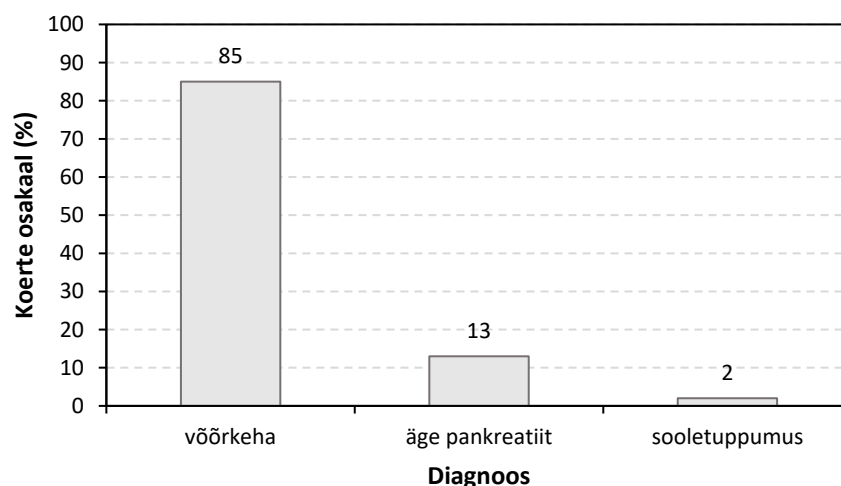
suutmatust suud sulgeda (20%). Söögitorus esinevate võõrkehade (n=5) korral oli peamiseks tunnuseks nii oksendamine kui ka öögatamine (mõlemad 60%). Lisaks kirjeldati ühel korral hingamisraskuse esinemist. Kõhulahtisust antud koertel ei esinenud. Väiksemad erinevused kliinilistes tunnustes olid võõrkehade korral, mis asusid maos ning peen- ja jämesooles. Oksendamist registreeriti alati juhul kui võõrkeha asus peensooles (n=6), samaaegselt nii maos kui ka peensooles (n=5) ning ainult jämesooles (n=6), kuid alla poolte juhtumitest, kui võõrkeha oli ainult maos (42%). Sageduselt teiseks kliiniliseks tunnuseks oli loidus, maos (33%) ja jämesooles (80%) esineva võõrkeha korral. Kolmas tunnus oli isutus, mida tekitas peensooles (67%) ning samaaegselt peensooles ja maos (40%) olev võõrkeha. Seos oksendamise ja võõrkeha asukoha vahel polnud oluline ($p=0,19$).

Mõlemal sooletuppumuse diagnoosiga (n=2) koeral esines loidus ja oksendamine. Ühel koeral registreeriti verine kõhulahtisus.

Valimi väiksuse tõttu ei olnud võimalik hinnata statistilise seose olemasolu kliinilise tunnuse ja erinevate haigusseisundite esinemissageduste vahel.

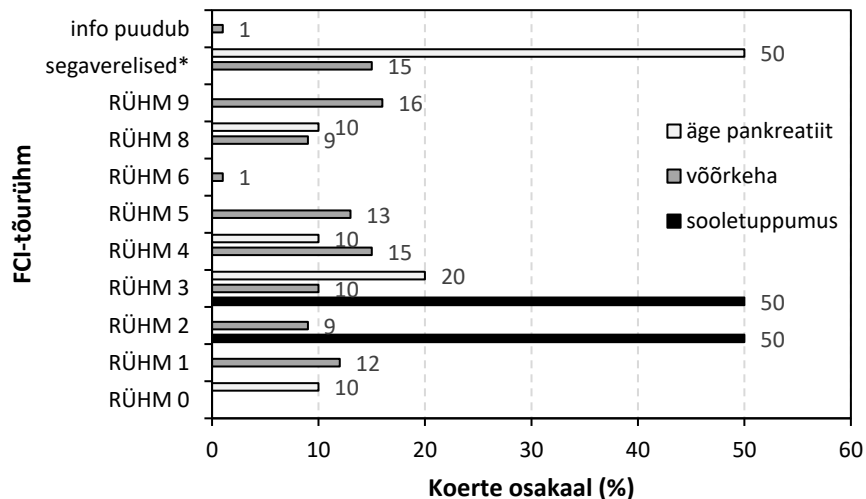
3.3. Haiguste esinemissagedus ja suremus

Kõige sagedasem koertele pandud diagnoos (joonis 6) oli võõrkeha esinemine seedekulglas (85%), äge pankreatiit (13%) ja sooletuppumus (2%) järgnesid märgatavalt väiksemate registreeringute osakaaluga.



Joonis 6. Koerte jagunemine nendele pandud diagnoosi alusel (n=80).

Ägedat pankreatiiti (n=10) esines kõige rohkem segaverelistel koertel (50%), kellele järgnesid tõukoertest (joonis 7) suurema juhtumite arvuga terjerid (20%). Seedekulglas esines võõrkeha kõige sagedamini (16%) üheksandas rühmas (seltsi- ja kääbuskoerad) ja seejärel võrdsel määral (15%) rühmades neli (taksid) ja segaverelised.



Joonis 7. Erinevate diagnooside esinemine koeratõuti FCI-süsteemi¹

(*Fédération Cynologique Internationale*) alusel (*segaverelised – ei kuulu FCI-süsteemi¹)
(äge pankreatiit n=10, võõrkeha n=67, sooletuppumus n=2).

Sooletuppumusega koeri esines mõlemas rühmas üks – teine (pinšerid ja šnautserid, molossid ja šveitsi alpi karjakoerad) ning kolmas rühm (terjerid).

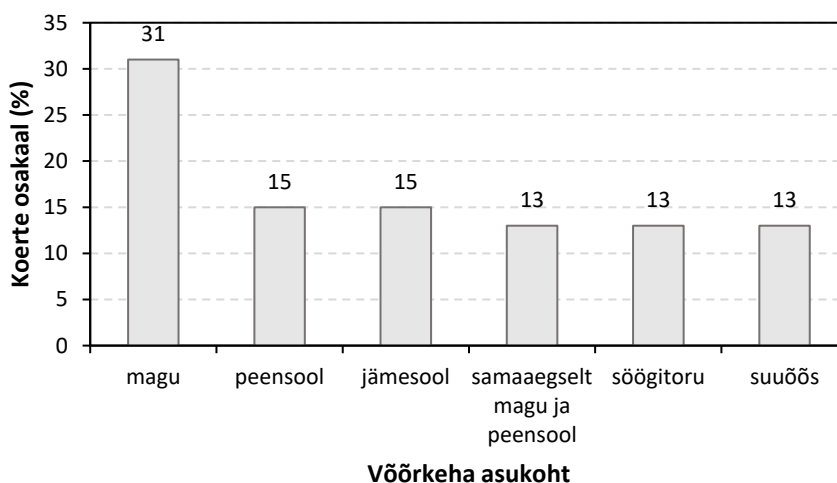
Ägeda pankreatiidiga koerte (n=10) suremus oli 30%, seedekulglas esinenud võõrkehade (n=68) korral 3% ja sooletuppumuste esinemisel 50% (üks koer kahest eutaneeriti, teine tervistus).

3.4. Võõrkehade asukohad ja eemaldusmeetodid

Võõrkehade asukoht määrati kindlaks 39 koeral. Enamasti tuvastati seedekulglas võõrkehi maos (31%), millele järgnesid võrdselt peen- ja jämesool (mõlemad 15%) ning kolmes

¹ <http://www.fci.be/en/Nomenclature/>

asukohas (samaaegselt maos ja peensooles ning eraldi söögitorus ja suuõõnes) võrdselt 13% (joonis 8).



Joonis 8. Võõrkeha paiknemise sagedus koerte seedekulglas (n=39).

Söögitorus (n=5) asusid võõrkehad võrdselt proksimaalses ja distaalses osas (mõlemad 40%). Suuõõnes (n=5) jäi võõrkeha kinni hammaste, kas premolaaride või molaaride, vahele (80%). Üks võõrkeha oli torkunud kurgumandlisse. Võõrkeha asukohta ei olnud täpsemalt märgitud ühel koeral.

Enamasti otsustas loomaarst võõrkeha esinemisel (n=39) sekkuda ja kasutades erinevaid meetodeid, see ka eemaldada (77%) (tabel 13).

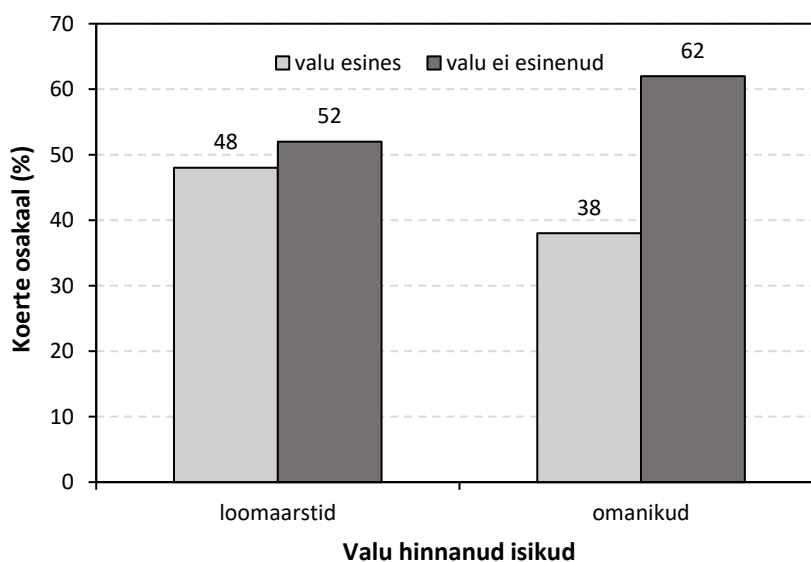
Tabel 13. Võõrkeha eemaldusmeetodid koertel ja nende edukus

Ravimeetod	Koerte arv (%)	Meetodi edukus (%)
Kirurgiline	28	100
Farmakoloogiline	18	71
Mehhaaniline	13	100
Endoskoopia	10	75
Klistiir	8	67

Kasutatud võõrkeha eemaldusmeetodeid oli kuus, millest kõige sagedamini kasutati kirurgilist sekkumist (28% võõrkeha eemaldustest). Kirurgia teostamise korral kasutati kõikidel kordadel opioide. Jälgimisele jäeti ainult 23% koertest.

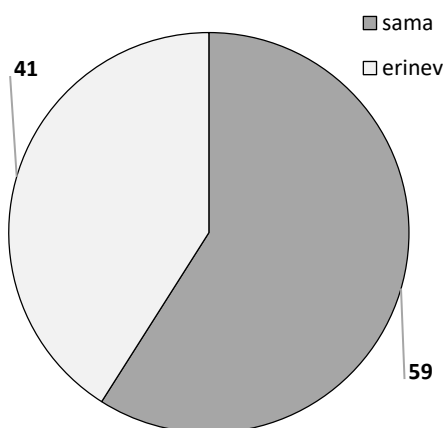
3.5. Valu esinemine ja selle hindamine

Loomaarstide hinnangute põhjal registreeriti valu esinemist ja mitteesinemist koertel (n=80) üsna võrdselt, vastavalt 48% ja 52% (joonis 9). Võrreldes loomaarstidega märkisid loomaomanikud valu esinemise olemasolu 10% võrra vähem.



Joonis 9. Koerte jagunemine loomaarstide ja -omanike valu esinemise hinnangu alusel (n=80).

Üle poolte juhtude (59%) kattusid loomaomanike ja -arstide valuhinnangud (joonis 10), kuid eriarvamustel oldi valu esinemise suhtes 41% haigusjuhtumitest. Kõige enam kattusid loomaarstide ja -omanike arvamused opioidide kasutamisel (39%).



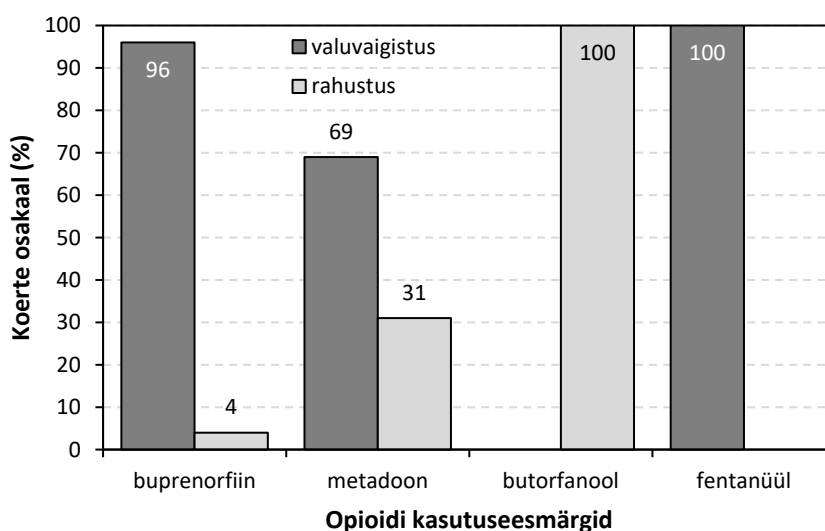
Joonis 10. Loomaarstide ja -omanike valuhinnangute kattuvus (%) (n=80).

3.6. Opioidi kasutus

3.6.1. Opioidide kasutuseesmärk

63% juhtudest kasutati opioide koerte (n=50) rahustuseks või valu raviks. Ülejäänud juhtudel, kas kasutati teisi valuvaigisteid (lokaalanesteetikumid) või sedatiivikume (benzodiasepiinid). Esmakasutatud opioide kasutati valuvaigistamiseks 72% ja rahustuseks 28% juhtudest.

Butorfanooli kasutati eranditult kõigil esmakasutuse kordadel ainult rahustuse eesmärgil, kas endoskoopia, operatsioonieelse premedikatsiooni või diagnostilise protseduuri läbiviimiseks (joonis 11).



Joonis 11. Esmakasutatud opioidi kasutuseesmärgid koertel

(buprenorfiin n=27, metadoon n=13, butorfanool n=9, fentanüül n=1).

Buprenorfiini peamiseks kasutusala (n=27) oli valuvaigistamine (96%), kuid ühel koeral kasutati seda koos teiste anesteetikumidega ka rahustuseks (tabel 14). Metadooni kasutati kaks korda rohkem valuvaigistamiseks kui rahustuseks. Fentanüüli kasutati esimese opioidina ainult ühel koeral ja seda tugeva valu vaigistamiseks.

Tabel 14. Esmakasutatud opioidi kasutuseesmärgid ja kasutussagedused koertel

Opioid	Esmase kasutatud opioidi eesmärgid	Teisese kasutatud opioidi eesmärgid
Butorfanool	rahustus, 9, sh: kirurgiaeelne ravim, 2 endoskoopia, 2 muud protseduurid, 5	rahustus, 2, sh: kirurgiaeelne ravim, 1 muu protseduur, 1
Buprenorfiin	valuvaigistamine, 26 rahustamine, 1	valuvaigistamine, 8
Metadoon	valuvaigistamine, 9 rahustus, 4, sh: kirurgiaeelne ravim, 2 endoskoopia, 1 muu protseduur, 1	valuvaigistamine, 1 rahustus, 3 kirurgiaeelne ravim, 3
Fentanüül	valuvaigistamine, 1	valuvaigistamine, 1

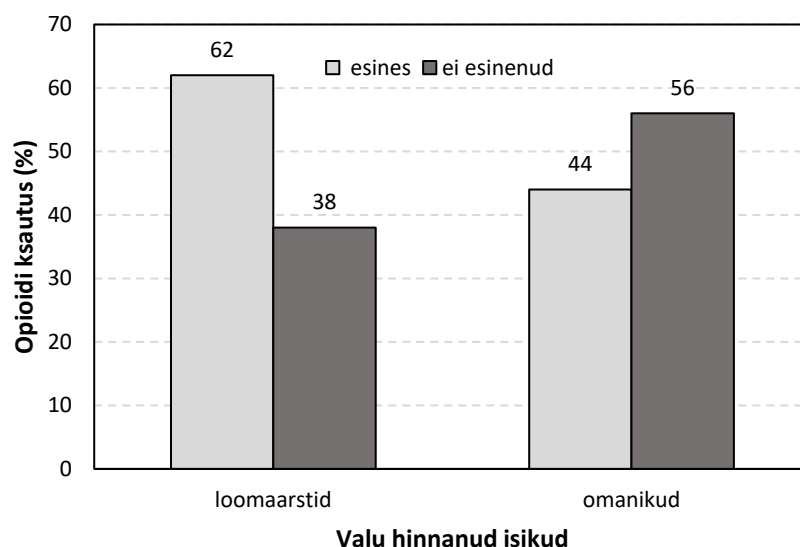
Esimese ja sellele järgneva kasutatud opioidi kasutuseesmärgid on üsna sarnased. Buprenorfiini kasutatakse peamiselt valu vaigistamiseks, aga butorfanooli kasutatakse ainult koerte rahustuseks ja fentanüüli valu vaigistamiseks.

Erinevus esimese ja teisena kasutatud opioidi eesmärgi vahel tekib metadooniga. Seda kasutatakse kaks korda rohkem rahustuseks võrreldes esmakasutusega, mil selle eesmärgiks on valu vaigistamine.

3.6.2. Opioidi kasutus sõltuvalt valu hinnangust

Loomaarstide hinnangu (n=80) alusel esines valu 39% koertest ja neile määrati opioidne valuvaigisti. Valu ei esinenud aga 29% koertest ja neile ei määratud opioide. Siiski, 9% koertest esines valu ning loomaarstid ei leevendanud seda opioidega. Samasugust olulist seost ei leitud loomaomanike valuhinnangu ja opioidi kasutuse vahel. Samuti ei sõltunud opioidi kasutus, kas arvamused valu esinemise osas loomaomanike ja -arstide vahel olid erinevad või sarnased.

Opioide kasutati (n=50) 62% koertel, kellel esines valu ja 38%, kellel valu ei esinenud. Joonisel 12 on võrdlusena toodud loomaomanike hinnang valu esinemisele, kus ilmneb, et opioide kasutati 44% valu esinevatel (n=22) ja 56% valu mitte esinevatel koertel.



Joonis 12. Opioidide kasutus koertel loomaarstide- ja omanike valuhinnangute alusel (n=80).

Opioidi esmakasutuse seos loomaarsti registreeringuga valu esinemisele (valu esines või mitte) (tabel 15) oli oluline ($p < 0,001$).

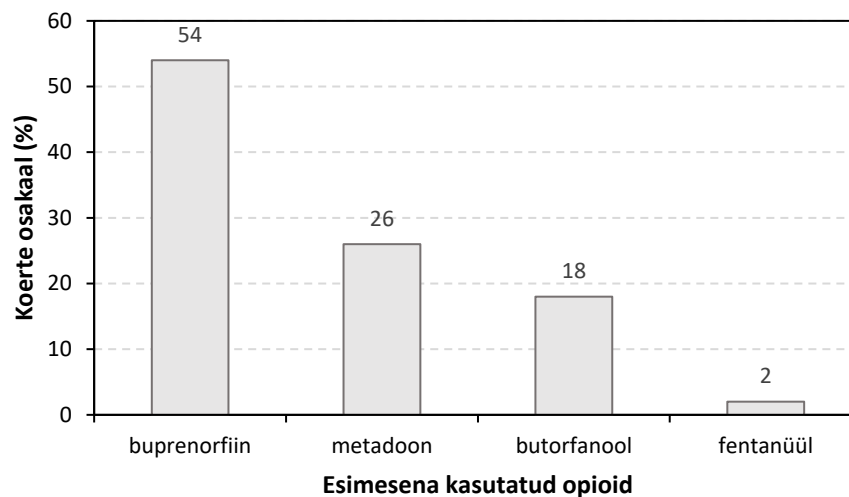
Tabel 15. Opioidide ja MOR-agonistide esmakasutuse seos valu esinemise märgete vahel

Seos	P-väärtus
Opioidi esmakasutus ja loomaarsti märged valu esinemisele	0,0008
Opioidi esmakasutus ja loomaomaniku märged valu esinemisele	0,12
Opioidi esmakasutus ja loomaarsti ning -omaniku valu esinemise märgete sarnasus	0,45
MOR-agonistid esmakasutus ja loomaarsti valuhinnang	0,41

Valu esines 38% koertel ja neile määrati samaaegselt valuraviks täielik või osaline MOR-agonist. Täielikku või osalist MOR-agoniste ei määratud 10% koertele, kuid samaaegselt märgiti neil valu esinemine. Valu ei registreeritud 39% koertest ja neil ei kasutatud ka vastavaid MOR-agoniste. MOR-agonisti (nii osalise kui ka täieliku) kasutuse ja loomaarsti valuhinnangu vahel ei olnud olulist seost ($p = 0,41$).

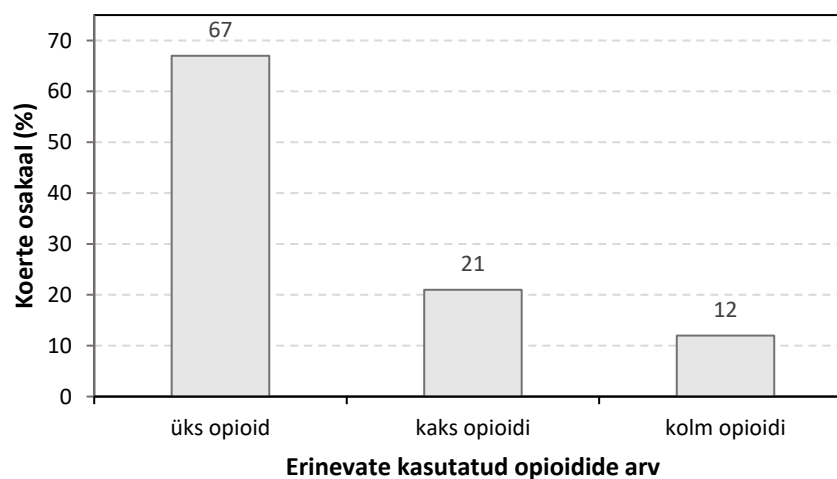
3.6.3. Esmakasutatud opioid ja järgnevad opioidid

Kõige sagedasem esmakasutatud opioid (joonis 13) oli buprenorfiin (54%), seejärel kasutati metadooni (26%) ning kolmandaks butorfanool (18%). Kõige vähem kasutati fentanüüli (2%).



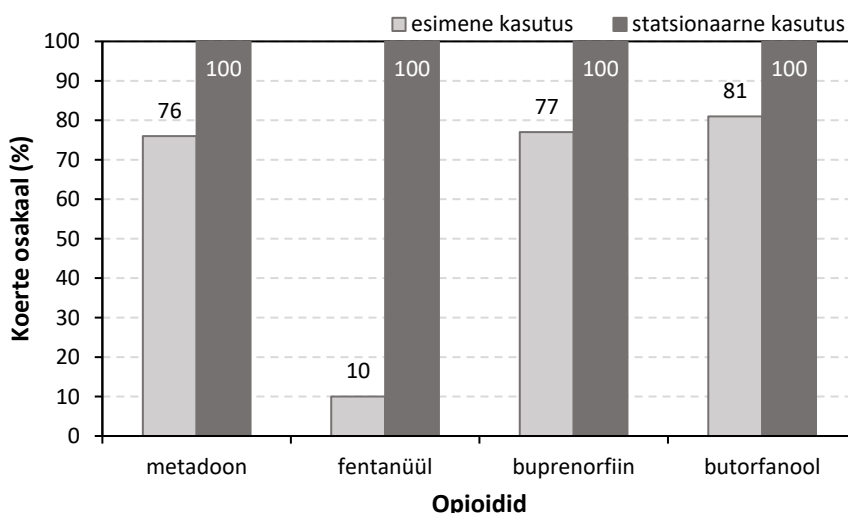
Joonis 13. Esmakasutatud opioidide sagedus koertel (n=50).

Enamasti kasutati koertel (n=50) kogu ravi kestel ainult ühte opioidi (67%), vähemalt kahte erinevat opioidi (ei manustatud samaaegselt) kasutati 33% juhtudest (joonis 14).



Joonis 14. Erinevate kasutatud opioidide jaotus koertel (n=50).

Kolm opioidi, mida oli töös kasutatud erinevatel koertel esimese opioidina, olid samad (buprenorfiin, metadoon ja butorfanool) nagu statsionaarsel ravil kasutatud opioidid. Selle võrdluse iseloomustamiseks on toodud joonis 15, millel on samaaegselt kuvatud esimene kasutatud opioid ning opioidid, mida kasutati kogu ravi kestel (kas esimesena, teisena või kolmandana).



Joonis 15. Opioidi esimene ja statsionaarne kasutus (esimene, teine, kolmas kasutus koos) (metadoon n=17, fentanüül n=9, buprenorfiin n=35, butorfanool n=11).

Lisaks on näha tendentsi, et opioidi kasutus statsionaarsel ravil olevatel loomadel on alati suurem kui opioidide kasutus esmaabis. Fentanüüli kasutamisel ilmnas suurim erinevus esmaabi olukorras ja statsionaarsel ravil. Seda opioidi kasutati statsionaarsel ravil viibitud aja jooksul 80% võrra enam, kui esmaabis esmakasutatud opioidina.

Buprenorfiini ja butorfanooli esimese kasutuskorra kõige sagedasem doos (tabel 16) oli buprenorfiinil 0,01 mg/kg ja butorfanool doosina 0,2 mg/kg. Metadooni kasutati ühe doosina 0,2 mg/kg. Esimese opioidina kasutati nelja erinevat buprenorfiini doosi.

Butorfanooli esimese kasutuskorra doose kasutati kõige suuremas vahemikus (0,1–0,3 mg/kg). Kõige sagedasem doos oli keskmine (0,2 mg/kg) ja seda kasutati 78% koertest, kellele manustati butorfanooli esimese opioidina. Esimese opioidina kasutati ühel koeral fentanüüli, mida manustati püsiinfusioonina. Püsiinfusioonis oli lisaks fentanüülile lisatud ka teisi valuvaigisteid nagu lidokaiin ja ketamiin.

Tabel 16. Esmakasutatud opioid koertel

Opioid	Kasutatud doos (mg/kg)	Doosivahemik (Plumbs 2018) ja arvutuslik keskmine (mg/kg)	Koerte arv
Buprenorfiin	0,005 <u>0,01</u> 0,015 0,02	0,005–0,3 ja 0,15	5 13 5 4
Metadoon	<u>0,2</u>	0,1–1 ja 0,45	13
Butorfanool	0,1 <u>0,2</u> 0,3	0,1–0,5 ja 0,2	1 7 1
Fentanüül (CRI – koos lidokaiini ja ketamiiniga)	info puudus	2–10 (µg/kg/h)	1
Kokku			50

Märkused:

1. Allajoonitud arv tähistab kõige sagedamini kasutatavat doosi.
2. Lühend “CRI” (*Constant Rate Infusion*) tähistab ravimi manustamist pideva infusioonina veenitee kaudu.
3. Keskmine doos on arvutatud Plumbs 2018 pärit doosivahemiku alusel.

Osa koeri vajasis ravi jätkamist statsionaarsel ravil, mille kestel muudeti kasutatud opioidi doose (tabel 17). Seetõttu on kahel opioidil, buprenorfiinil ja metadoonil, välja toodud doosivahemikud, mis on märgitud kasutamise järjekorras. Nii kasutati ühel koeral esmaabis esimese opioidina buprenorfiini doosina 0,02 mg/kg (tabel 16 ja 17) ning hiljem langetati seda poole võrra (0,01 mg/kg). Sellest lähtuvalt on näha tabelis 17, et buprenorfiini doosi tõsteti kolmel korral ja langetati ühel. Metadooni doosi langetati aga kahel korral, vähemalt 0,1 mg/kg võrra. Doosivahemik, mida kasutati ühe kindla koera puhul oli metadoonil laiem, kui buprenorfiinil (0,2–0,1 vs 0,005–0,015 mg/kg).

Viimane erinevus esimesena kasutatud opioidide võrdlusel kogu opioidide kasutusega, oli fentanüüli lisandumine raviskeemi erinevate manustusviisidena (boolus ja plaaster) (tabel 18).

Fentanüüli plaastreid kasutati kahes erinevas suuruses (50 ja 100 µg/h), booluseid doosidena 1–2 µg/kg ning lisaks manustamist püsiinfusioonina.

Tabel 17. Koertel kasutatud kõik opioidid

Opioid	Kasutatud doos (mg/kg)	Doosivahemik (Plumbs 2018) ja arvutuslik keskmine (mg/kg)	Koerte arv
Buprenorfiin	0,01	0,005–0,3 ja 0,15	13
	0,015		9
	0,02		5
	0,005		3
	0,02–0,01		2
	0,005–0,01		1
	0,005–0,015		1
	0,01–0,015		1
Metadoon	0,2	0,1–1 ja 0,45	13
	0,25		2
	0,2–0,1		1
	0,3–0,15		1
Butorfanool	0,1	0,1–0,5 ja 0,2	1
	0,2		9
	0,3		1
Kokku			63

Märkused:

1. Allajoonitud arv tähistab kõige sagedamini kasutatavat doosi.
2. Keskmine doos on arvutatud Plumbs 2018 pärit doosivahemiku alusel.

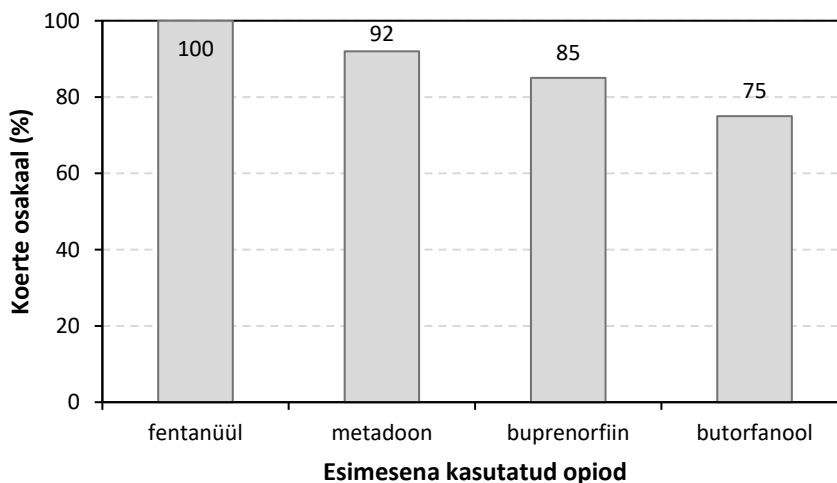
Tabel 18. Fentanüüli kasutus koertel statsionaarse ravi jooksul

Opioid	Manustusviis	Kasutatud doos	Koerte arv
Fentanüül	püsiinfusioon	info puudus	3
	boolus	info puudus	1
		1 µg/kg	1
	plaaster	50 µg/h	1
		100 µg/h	1
	plaaster ja boolus	50 µg/h, 1 µg/kg	1
Kokku	plaaster, püsiinfusioon ja boolus	50 µg/h, info puudus, 2 µg/kg	1
			9

3.6.4. Esmakasutatud opioidi tõhususe hindamine

Opioid hinnati tinglikult kas tõhusaks (piisavalt valuvaigistavaks) või mitte selle alusel, kuidas järgnevaid opioide pärast esimese manustamist edaspidi kasutati, kas samal või järgneval päeval (tabel 11). Valuvaigistamisel osutus tõhusateks 84% kasutatud esmakasutatud opioididest (42 koera 49-st). Ühe koera andmeid ei kaasatud opioidide tõhususe analüüsi põhjusel, et selle mõju ei suudetud hinnata, sest koer suri protseduuri ajal või vahetult selle järgselt.

Esimesena kasutatud opioidide tõhusus valu vaigistamisel oli järgnev (joonis 16): fentanüül 100%, metadoon 92%, buprenorfiin 85% ja kõige vähem butorfanool 75%.



Joonis 16. Ühe ööpäeva jooksul piisava valuvaigistava toimega esmakasutatud opioidid (fentanüül n=1, metadoon n=13, buprenorfiin n=27, butorfanool n=8).

Ebapiisava valuvaigistava toimega opioidiks osutus butorfanool (25%), järgesid buprenorfiin (15%) ja metadoon (8%) (tabel 19). Kuigi metadoon on tugeva valuvaigistava toimega, siis doos 0,2 mg/kg ei olnud piisav ägeda pankreatiidiga koeral valu vaigistamiseks.

Seitsmel koeral ei olnud valuvaigistav mõju piisav ning seetõttu valuvaigisti doose tõsteti (14%) või valuravi jaoks jätkati MOR-i suhtes potentsema opioidiga (86%). Ühe koeraga pöörduiti tagasi loomakliinikusse ning ta jäeti edasi statsionaarsele ravile. Kuigi loomal esines valu jätkuvalt, siis kasutati sama opioidi varasemalt manustatud doosina edasi. Ühe koera omanik andis tagasisidet, et koeral esines jätkuvalt valulikkust, kuid majanduslike põhjuste tõttu loomakliinikusse tagasi ei pöördunud.

Eelpool nimetatud koerad olid järgnevate diagnoosidega: võõrkeha esinemine seedekulglas (11%) (4 koera 38-st), äge pankreatiit (22%) (2 koera 9-st) ja sooletuppumus (50%) (1 koer 2-st). Seitsmel koeral vaadeldi, kuidas toimis järgneva opioidi kasutus valuraviks (niinimetatud päästeravim) (tabel 19).

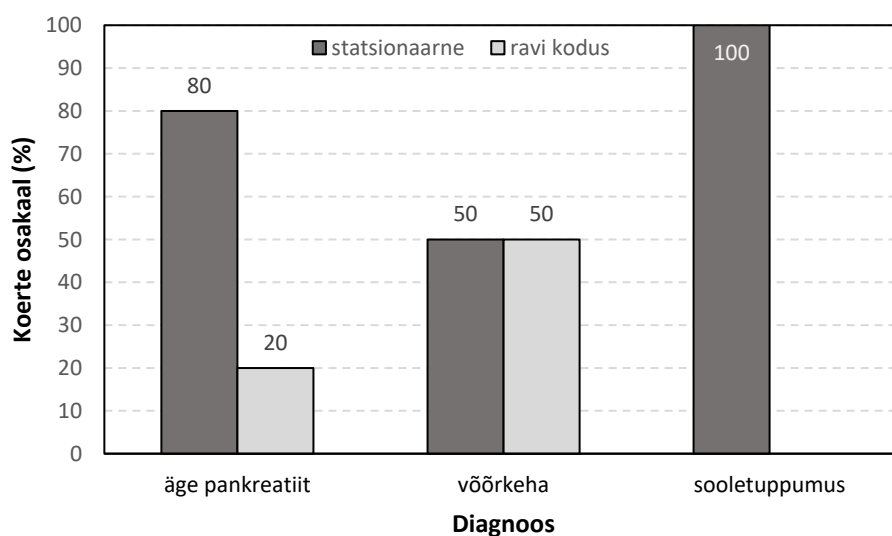
Tabel 19. Esmakasutatud opioidi vahetus järgneva opioidi vastu

Esmakasutatud opioid, doos, manustamisviis ja -vahemik	Järgnevalt kasutatud opioid doos, manustamisviis ja -vahemik	Diagnoos	Teostatud protseduur
Metadoon 0,2 mg/kg, IV, q4h	metadoon 0,3 mg/kg, IV, q4h	äge pankreatiit	
Buprenorfiin 0,15 mg/kg	metadoon 0,2 mg/kg, IV, q6h		
Buprenorfiin 0,1 mg/kg	metadoon 0,25 mg/kg	võõrkeha seedekulglas	diagnostiline laparotoomia
Buprenorfiin 0,005 mg/kg, IV q8h	metadoon 0,3 mg/kg		
Buprenorfiin 0,005 mg/kg, IV, q8h	metadoon 0,25 mg/kg	sooletuppumus	
Butorfanool 0,2 mg/kg, IV	buprenorfiin 0,2 mg/kg, IV, q8h	võõrkeha seedekulglas	
Butorfanool 0,2 mg/kg, IV	fentanüül 1 2–10 µg/kg, IV		

Enamustel juhtudel (5 koera 6-st) kasutati järgneva opioidina metadooni, mis oli tabel 11 põhimõtete järgi piisava valuvaigistava toimega (83%). Ühel ägeda pankreatiidiga koeral ei osutunud piisavaks ühekordne metadooni doosi tõstmine (0,2 vs 0,3 mg/kg).

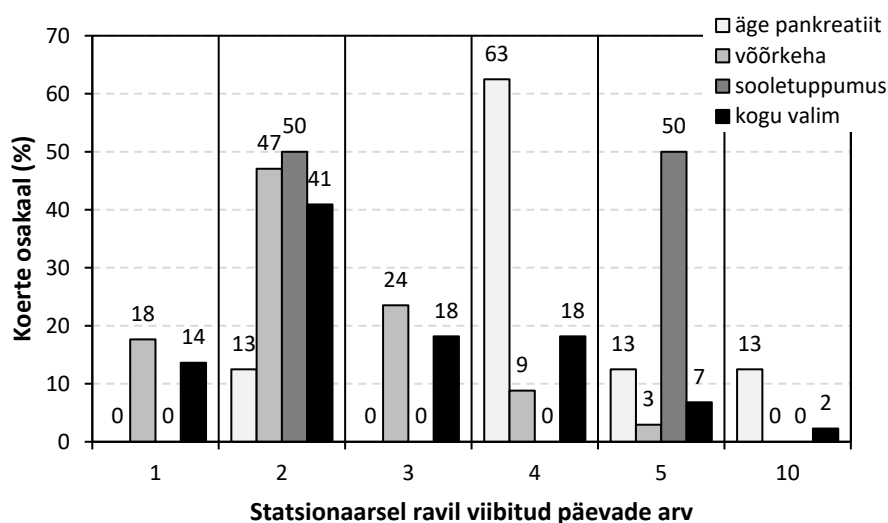
3.6.5. Opioidide kasutus, kõrvaltoimed ja ravi jätkamine

Statsionaarsele ravile jätmist peeti vajalikuks veidi üle pooltel (55%) esmaabisse pöördunud koertest (n=80) (joonis 17).



Joonis 17. Koerte protseduurijärgne ravi jätkamise (kliinikus või kodus) viis (n=80).

Statsionaarsele ravile jäetud koertest viibiti kõige enam (41%) loomakliinikus kaks päeva (joonis 18). Kõige pikemat aega viibis statsionaaris üks koer (kümme päeva).



Joonis 18. Koerte statsionaarsel ravil viibitud aeg päevades

(äge pankreatiit n=8, võõrkeha n=34, sooletuppumus n=2, kogu valim n=44).

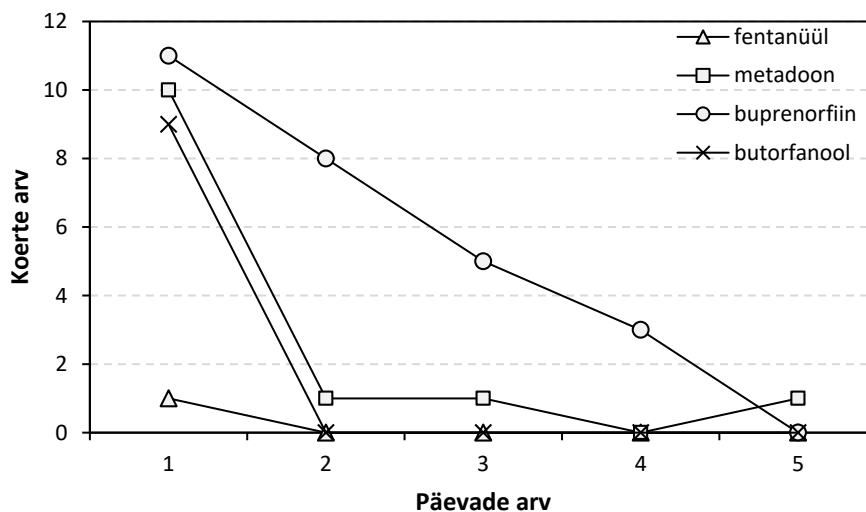
Kõik ägeda pankreatiidi diagnoosi saanud koerad viibisid statsionaarsel ravil keskmiselt viis päeva. Kõige pikem statsionaarsel ravil viibitud aeg oli ägeda pankreatiidi diagnoosiga koeral (kümme päeva). Vähemalt neli päeva vajasis statsionaarset ravi 63% ägeda pankreatiidi diagnoosiga koertest, kes loomakliinikusse ravile jäeti (n=8). See oli ühtlasi ka kõige lühem loomakliinikus ravil viibitud päevade arv selle diagnoosi korral.

Pooltele võõrkeha diagnoosi saanud koertest (50%) määrati statsionaarsele ravile ja nad viibisid seal keskmiselt kaks päeva, mis oli ka levinuim loomakliinikus ravil viibitud päevade arv. Kõige pikemalt kestis statsionaarne ravi nendel koertel viis päeva.

Mõlemad sooletuppumuse diagnoosiga koerad vajasisid täiendavat ravi loomakliinikus vähemalt kaks päeva. Üks nendest eutaneeriti teisel päeval, kuid teine koer viibis statsionaaris kokku viis päeva.

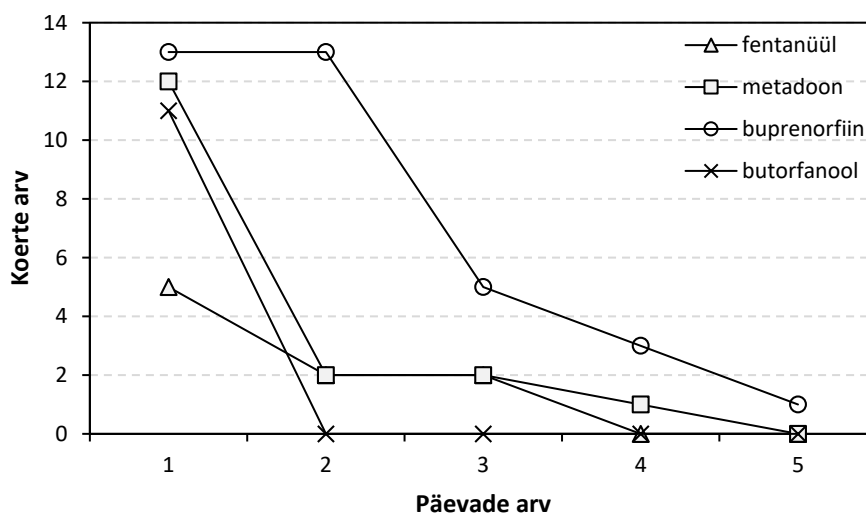
Oluline seos ($p < 0,05$) leiti statsionaarsele ravile jätmise ja opioidi kasutuse vahel.

Esmakasutatud opioididest kasutati kõige pikemalt statsionaaris viibides metadooni (5 päeva). Kõige lühemalt kasutati butorfanooli (1 päev). Jooniselt 19 on näha, et statsionaarse ravi ajal kasutati koertel kõige sagedamini buprenorfiini.



Joonis 19. Esimesena kasutatud opioidi kasutuspikkus koertel.

Hinnates kõikide statsionaarsel ravil viibimise ajal kasutatud opiidide kasutuspikkust (joonis 20), siis leiti, et kui fentanüül lisati raviskeemi hiljem, kasutati seda sel ajaperioodil pikemalt, kui oli selle kasutuspikkus esmakasutatud opiidina (joonis 19). Teine opioid, millel esines kasutuspikkuse erinevus, oli buprenorfiin. Opioidide kasutuse korral statsionaarsel ravi ajal oli esimesel kahel päeva kasutusaeg pikem ja sagedasem kui esmakasutusel.



Joonis 20. Statsionaarsel ravil kasutatud opioidi kasutuspikkus koertel.

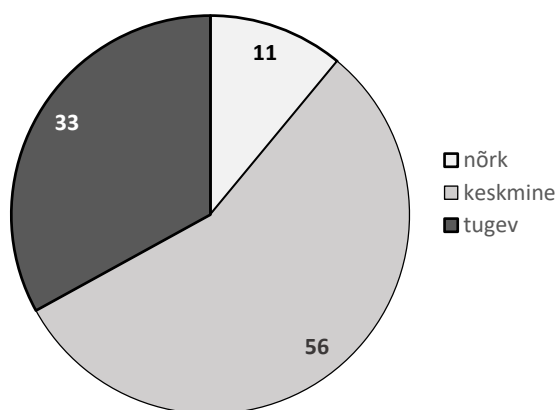
Teistes kasutatud opiidsete ravimite rühmas oli andmeid liiga vähe, et oleks saanud hinnata seose olemasolu statsionaaris viibitud päevade arvu ja opioidi kasutamise aja vahel.

Opioidide kasutusega seotud kõrvaltoimeid oli kahel korral dokumenteeritud. Ühel ägeda pankreatiidi diagnoosiga koeral tekkis metadooni tõttu iiveldus ja isutus. Teisel koeral, kellel diagnoositi võõrkeha seedekulglas, tekkis vahetult pärast buprenorfiini manustamist iiveldus ja koer muutus apaatsmaks.

3.7. Haigusseisundid

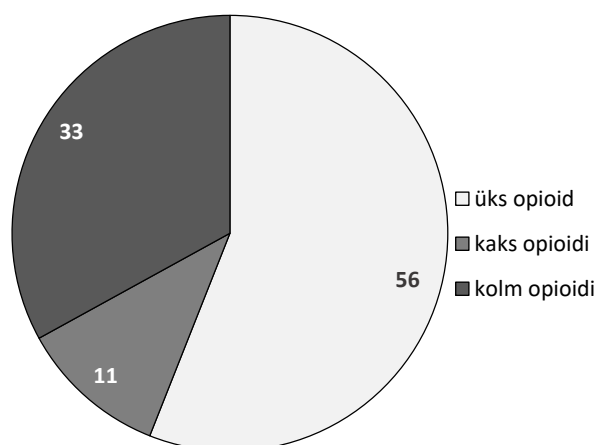
3.7.1. Äge pankreatiit – valu esinemine, tugevus ja opioidi kasutus

Suurel osal ägeda pankreatiidi diagnoosiga koertel (n=10) märgiti valu esinemist (90%) (joonis 21). Selle diagnoosiga koertel märgiti tugevama (nii keskmise kui ka tugeva) valu esinemist kõige sagedamini (n=9 ehk 89%).



Joonis 21. Loomaarstide poolt registreeritud valutugevuse esinemised (%) ägeda pankreatiidiga koertel (n=9).

Enamusel ägeda pankreatiidiga koertel (9 koeral 10-st) kasutati opioide. Kõige sagedasem esmakasutatud opioid ägeda pankreatiidiga koertel oli buprenorfiin (78%). Metadooni kasutati esimesena 22% ägeda pankreatiidi diagnoosiga koertest. Veidi üle poolte ägeda pankreatiidi diagnoosi saanud koertel kasutati kogu haigusloo vältel ainult ühte opioidi (56%) (joonis 22). Vähemalt kahte opioidi kasutati 44% koertel.



Joonis 22. Erinevate kasutatud opioidide osakaal ägeda pankreatiidi diagnoosiga koertel (n=9).

Esmakasutatud buprenorfiini kõige sagedasemaid doose oli kaks – 0,015 ja 0,02 mg/kg (tabel 20). Need olid väiksemad, kui arvutuslik keskmine doos (0,15 mg/kg). Metadooni kasutati ainult ühe ja sama doosina – 0,2 mg/kg. Sarnaselt buprenorfiiniga, on ka metadooni doos madalam, kui arvutatud keskmine doos.

Tabel 20. Ägeda pankreatiidi diagnoosiga esimesena kasutatud opioid

Opioid	Kasutatud doos (mg/kg)	Doosivahemik (Plumbs 2018) ja arvutuslik keskmine (mg/kg)	Koerte arv
Buprenorfiin	0,01	0,005–0,3 ja 0,15	1
	<u>0,015</u>		3
	<u>0,02</u>		3
Metadoon	0,2	0,1–1 ja 0,45	2
Kokku			9

Märkused:

1. Allajoonitud arv tähistab kõige sagedamini kasutatavat doosi.
2. Keskmine doos on arvutatud Plumbs 2018 pärit doosivahemiku alusel.

Statsionaarse ravi käigus kasutati koertel valuvaigistina fentanüüli (tabel 21). Lisaks erines buprenorfiini doos, kui koer jäeti statsionaarsele ravile. Buprenorfiini doosi langetati kahe korra võrra (0,01 vs 0,02 mg/kg). Opioidide kasutamisel manustati fentanüüli 44% ägeda pankreatiidiga koertele (tabel 21).

Tabel 21. Ägeda pankreatiidi diagnoosiga koerte fentanüüli kasutus

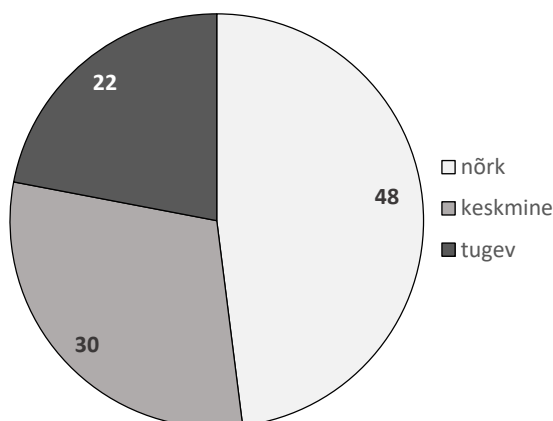
Opioid	Kasutatud doos	Manustusviis
Fentanüül	50 µg/h 100 µg/h	plaaster
	info puudus	boolus
	50 µg/h, info puudus, 2µg/kg	plaaster, püsiinfusioon ja boolus

Märkus. Koerte arv kõikide dooside korral oli üks.

Kõige sagedasem fentanüüli manustamisviis oli nahapealne plaaster (n=3).

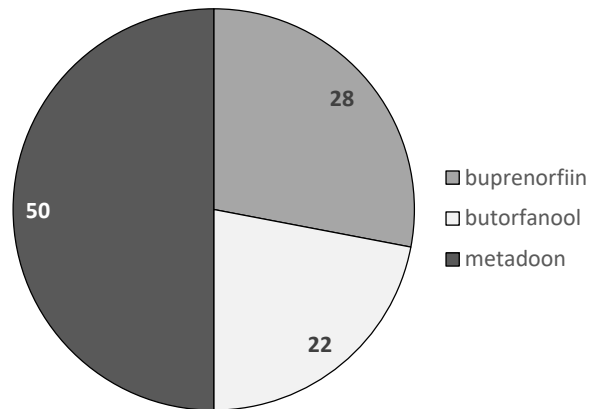
3.7.2. Võõrkeha seedekulglas – valu esinemine, tugevus ja opioidi kasutus

Võõrkeha esinemise diagnoosiga koertest 40% tuvastati valu esinemine. Koerad, kellel registreeriti valu olemasolu (n=27), olid enamasti nõrga valuga (48%), tugevat valu kirjeldati neist 22% (joonis 23).



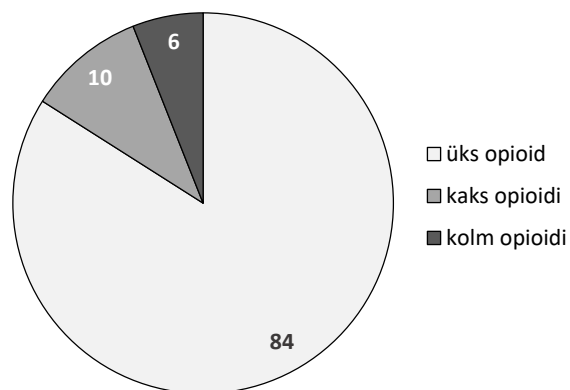
Joonis 23. Loomaarstide poolt registreeritud valutugevuse esinemine võõrkeha diagnoosiga koertel (%) (n=27).

57% võõrkeha diagnoosiga koertel (n=68) kasutati opioide, millest esmakasutatud opiidina (joonis 24) oli enamkasutatav metadoon (50%). Vähem kasutati buprenorfiini (28%) ja butorfanooli (22%). Fentanüüli ei kasutatud ühelgi juhul.



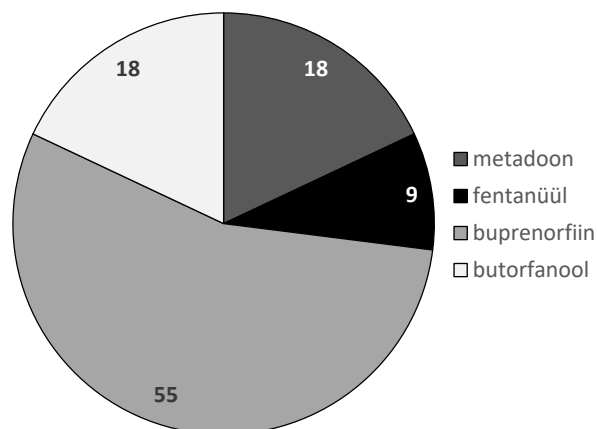
Joonis 24. Esmakasutatud opioide kasutamise osakaalud võõrkeha diagnoosiga koertel (%) (n=39).

Lisaks esmakasutatud opioidile (n=11) manustati järgmist opioidi 16% haigusjuhtumitest (joonis 25). Kõige enam piirdus ühe opioidi kasutusega 84% võõrkeha haigusjuhtumitest.



Joonis 25. Erinevad kasutatud opioidid võõrkeha diagnoosiga koertel (%) (n=39).

Esimesele opioidile järgnevalt kasutati kõige sagedamini buprenorfiini (55%), seevastu metadooni ja butorfanooli kasutati võrdselt (vastavalt 18%) (joonis 26). Kõige vähem kasutati aga fentanüüli (9%).



Joonis 26. Esmakasutatud opioidile järgneva(te) opioidide kasutus (%) (n=28).

Opioide, buprenorfiin ja metadoon, kasutati kõige sagedamini doosidena 0,01 ja 0,2 mg/kg. Need doosid olid arvutuslikest keskmistest doosidest madalamad. Butorfanooli kõige sagedaseimaks doosiks oli keskmine – 0,2 mg/kg (tabel 22).

Tabel 22. Võõrkeha diagnoosiga esimesena kasutatud opioid

Opioiid	Kasutatud doos (mg/kg)	Doosivahemik (Plumbs 2018) ja arvutuslik keskmine (mg/kg)	Koerte arv	Kokku
Buprenorfiin	0,005 <u>0,01</u> 0,015 0,02	0,005–0,3 ja 0,15	4 12 2 1	19
Metadoon	<u>0,2</u>	0,1–1 ja 0,45	11	11
Butorfanool	0,1 <u>0,2</u> 0,3	0,1–0,5 ja 0,2	1 7 1	9
Kokku				39

Märkused:

1. Allajoonitud arv tähistab kõige sagedamini kasutatavat doosi.
2. Keskmine doos on arvutatud Plumbs 2018 pärit doosivahemiku alusel.

Metadooni ja butorfanooli kõige sagedasemad esmakasutuse doosid (mõlemad vastavalt 0,2 mg/kg) olid samasugused, nii esmaabis kui ka statsionaarsel ravil.

Statsionaarse ravi käigus korrigeeriti doose vajaduspõhiselt (tabel 23). Nii tõsteti kahel koeral doose ning ühel langetati. Samasugust doosi kohaldamist tehti metadooniga – kahel koeral vähendati doose. Butorfanooli dooside erinevused olid kõige väiksemad esimesena

kasutatud doosides ja kogu kliinikuravi aja jooksul kasutatud doosides – lisandus vaid paar koera, kellel kasutati doosi 0,2 mg/kg.

Tabel 23. Võõrkeha diagnoosiga koerte kõikide kasutatud opioidide doosid ja kasutus-sagedus kogu loomakliinikus viibitud aja jooksul

Opioid	Kasutatud doos (mg/kg)	Doosivahemik (Plumbs 2018) ja arvutuslik keskmine (mg/kg)	Koerte arv
Buprenorfiin	0,005	0,005–0,3 ja 0,15	3
	<u>0,01</u>		12
	0,015		4
	0,02		3
	0,005–0,015		1
	0,01–0,015		1
	0,02–0,01		1
Metadoon	<u>0,2</u>	0,1–1 ja 0,45	10
	0,25		1
	0,2–0,1		1
	0,3–0,15		1
Butorfanool	0,1	0,1–0,5 ja 0,2	1
	<u>0,2</u>		9
	0,3		1
Kokku			49

Märkused:

1. Allajoonitud arv tähistab kõige sagedamini kasutatavat doosi.
2. Keskmine doos on arvutatud Plumbs 2018 pärit doosivahemiku alusel.

Kõigist opioidide kasutamise juhtudest (n=39) lisati 10% võõrkeha diagnoosiga koertele raviskeemi fentaüüli (tabel 24). Seda MOR-agonisti kasutati kolme erineva manustamisviisina (veenisisene boolus, püsiinfusioon ja nahapealse ravimiplaastrina).

Tabel 24. Võõrkeha diagnoosiga koerte fentanüüli kasutus statsionaarse ravi jooksul

Opioid	Manustusviis	Kasutatud doos
Fentanüül	püsiinfusioon	info puudus 1 ml/kg/h
	boolus	1 µg/kg
	paaster ja boolus	50 µg/h, 1µg/kg

Märkus. Koerte arv kõikide dooside korral oli üks.

3.7.3. Sooletuppumus – valu esinemine, tugevus ja opioidi kasutus

Mõlemal sooletuppumuse diagnoosiga koeral esines erineva tasemega valu – nõrk ja tugev. Selle diagnoosiga koeri oli valimis kaks, kusjuures mõlemal kasutati valuraviks opioide. Ühel koeral kasutati esimese opioidina fentanüüli, teisel aga buprenorfiini (tabel 25).

Tabel 25. Sooletuppumise diagnoosiga koerte esmakasutatud opioidi doos

Opioid	Kasutatud doos	Doosivahemik (Plumbs 2018) ja arvutuslik keskmine (mg/kg)
Buprenorfiin	0,005–0,01 mg/kg	0,005–0,3 ja 0,15
Fentanüül	info puudus	2–10 µg/kg/h

Märkused:

1. Koerte arv kõikide opioidide korral oli üks.
2. Keskmine doos on arvatud Plumbs 2018 pärit doosivahemiku alusel.

Ühel koeral kasutati hiljem metadooni doosina 0,25 mg/kg. Tabelis 25 oleva ühe koera buprenorfiini doosi tõsteti haigusloo kestel kaks korda. Teine koer eutaneeriti omaniku soovil ja seetõttu kasutati tema raviks ainult ühte opioidi (fentanüül).

4. ARUTELU

Antud uuring keskendus koertel opioidide kasutusele kolme valuga kulgeva esmaabi vajava haigusseisundi korral. Teema käsitleks valitud haigused olid üks mittekirurgiline (äge pankreatiit) ning kaks võimalikku kirurgilist sekkumist vajavat haigusseisundit (võõrkeha esinemine seedekulglas ja sooletuppumus). Ühe haigusseisundi piires on võimalik mitme erineva valutüübi (somaatiline ja vistseraalne) koosesinemine. Oluline on läheneda valu-ravile mitmetahuliselt, kasutades nii farmakoloogilisi (valuvaigistid) kui ka mittefarmakoloogilisi (külmkompressid, pehme ase ja võimalikult stressivaba keskkonna tagamine) võtteid (Mathews *et al.* 2018). Selles töös käsitletakse tsentraalselt, kesknärvisüsteemile mõjuvat valuvaigistite rühma, opioide, kuid on ravimeid (lokaalanesteetikumid), mis toimivad ka pea- ja seljaajust madalamal tasemel, pidurdades nendesse närviimpulsside ülenevat edasikandumist ning takistavad koekahjustuse piirkonnas põletikumediaatorite (MSPV) teket. Nende ravimite kooskasutamine vähendab riski perifeerse ülitundlikkuse ja neuropaatse valu tekkeks. Eelnevalt kirjeldatud teemat on väikeloomadel vähe uuritud.

Vaatluse all oleval ajavahemikul esines koertel kõige rohkem võõrkehade allaneelamise juhtumeid, järgnesid äge pankreatiit ja sooletuppumus. Eelpool nimetatud haigusseisundid dokumenteeriti eelkõige segaverelistel koertel, kellele järgnesid terjerid ning seejärel seltsi- ja kääbuskoerad. Uuringu tulemustest ilmnes, et kõige sagedamini esines ägedat pankreatiiti segaverelistel koertel ja terjeritel. Sarnast tulemust on kirjeldatud ka Fabres *et al.* 2019. aasta uuringus. Lisaks on leitud, et ägeda pankreatiidi tekke eelsoodumus võib esineda järgnevatel koeratõugudel: kääbusšnautser, *yorkshire*'i terjer, saksa bokser ning erinevad kolli- ja spanjelitõud (Nelson, Cuoto 2013; Xenoulis 2015). Kirjanduses pole viiteid, et segaverelistel koertel oleks eelsoodumus pankreatiidi esinemisel. Küll aga võib neil pankreatiit tekkida pigem ebasobiva toidu, toidujääkide või mittesöödavate esmete söömisel (Nelson, Cuoto 2013). Vaatluse all olnud koertel esines võõrkehi seedekulglas kõige sagedamini FCI-süsteemi¹ üheksandas (kääbus- ja seltsikoerad) ning neljandas (taksid) rühmas olevatel koertel. Nende ühiseks omaduseks on see, et mõlema rühma koerad on väikesekasvulised. Viimati nimetatutel on leitud rohkem võõrkehade esinemist seedekulglas, eeskätt just söögitorus (Bongard *et al.* 2019). Valimis olnud koertel aga tuvastati võõrkehade peetumist

¹ <http://www.fci.be/en/Nomenclature/>

kõige vähem söögitorus. Ka retriiverite tõugu koeri on kirjeldatud kui sagedasi võõrkehade sööjaid, kelledelt on leitud palju eriskummalisi esemeid (Yang *et al.* 2018; Hobday *et al.* 2014). Antud töös leiti peaaegu kolm korda vähem FCI-süsteemi¹ kaheksanda rühma koeri (k.a retriiveri tõugu koerad), võrreldes takside ning kääbus- ja seltsikoertega. Peab nentima, et antud uuringus esinenud tõuline esindatus võõrkeha diagnoosiga koertel ei ühtinud kirjanduses tooduga. Kahe sooletuppumusega koerte ealine varieeruvus oli suur – valimisse sattus üks kutsikas ja teine geriaatriline isend. Kutsikatel on leitud tugev seos sooletuppumuse ja nakkushaiguste esinemise vahel, kuid vanematel koertel ei ole seda kirjeldatud (Fernandez *et al.* 2019). Viimastel võib sooletuppumuse põhjuseks olla uudismoodustis, mis on tuvastatud ka kassidel (Levien *et al.* 2011). Lisaks leidis viimati viidatud autor, et koertel esineb sooletuppumus pigem krooniliste põletike kui neoplaasia tõttu. Valimis olnud koerte sooletuppumuse juhtumitel jäi primaarne põhjus selgusetuks.

Ägeda pankreatiidi rühma kuuluvatel valimi koertel esines suremust kolmandikul juhtudest, mis on samas suurusjärgus kirjanduses mainituga (Gori *et al.* 2019; Kuzi *et al.* 2019). Kõige madalam suremus esines võõrkeha diagnoosiga koertel. Nende kõrge elumuse võis tagada kiire ning efektiivne sekkumine loomaarstide poolt. Suurim suremus esines sooletuppumusega koerte rühmas. Kuna sinna kuulus vaid kaks koera, siis ei saa rühma väiksuse tõttu teha suremuse põhjuste kohta järeldusi.

Töösse valitud haigusseisundite kliinilised tunnused osutusid sarnasteks. Kõigi kolme käsitletud haigusseisundi korral olid kaks kõige sagedasemat haigustunnust oksendamine ja loidus. Seetõttu võib järeldada, et antud haigusseisundite kliinilised tunnused on ebaspetsiifilised, mis teeb keeruliseks nende eristamise vaid kliiniliste tunnuste põhjal. Seda on leidnud ka teised autorid enda uuringutes (French *et al.* 2018; Hobday *et al.* 2014). Kõigi kolme haigusseisundi puhul leiti antud uuringus statistiliselt oluline ($p < 0,001$) seos kahe haigustunnuse, isutus ja loidus, vahel.

Nende haigustunnuste omavahelise seose olemasolu viitab sellele, et kõik kolm haigusseisundit omavad teatud määral vähemalt kahte sarnast patofüsioloogilist mehhanismi – põletiku ja valu teket, mis omakorda võib viia isutuse ja loiduse ilmnemiseni või antud sümptomeid süvendada (Rebanta *et al.* 2020). Ägeda pankreatiidi korral on leitud, et põletikuline protsess võib esineda ka soolestikus, mistõttu soole epiteelirakud hävivad. Viimastele

¹ <http://www.fci.be/en/Nomenclature/>

on aga ülioluline toitainete kättesaadavus, et antud rakud saaksid jälle normaalselt funktsioneerida (Mansfield, Beths 2014). Kui aga esineb isutus, siis ei saa organism ka piisavalt toitaineid ning organite talitus häirub. Leitud on, et äge pankreatiit võib sekundaarselt tekkida ka sooltes esinevate põletikuliste protsesside tagajärjel (võõrkeha soolestikus, raskekujuline põletikuline soolehaigus, soole kasvaja) (Mansfield *et al.* 2012a).

Haigusseisundid, nii sooletuppumus kui ka võõrkeha seedekulglas, võivad kulgeda niivõrd raskekujuliselt, et häirub lokaalne verevarustus sooles, tekib isheemia ning põletikulise protsessi veelgi laialdasem levik organismis. Soolde torkunud võõrkeha võib põhjustada perforatsiooni ja see omakorda peritoniiti (Bush *et al.* 2016). Ka toksiinide imendumine peensoolest võib keemilise ärritajana tekitada valu (Washabau *et al.* 2012). Siinkohal võib valu olla nii somaatiline kui ka vistseraalne. Soole ummistuse korral, tingituna näiteks sooletuppumusest või võõrkehast, võib loom samuti tunda valu, kuna sooled on välja veninud (Washabau *et al.* 2012). Viimati kirjeldatud juhul tuntakse valu, kuna soolestiku teatud struktuurses üksuses asub soolestiku närvisüsteem (ENS). Lisaks võivad kõik kolm haigusseisundit (äge pankreatiit, võõrkeha seedekulglas ja sooletuppumus) tekitada erineval määral koekahjustust kohaliku verevarustusehäire tõttu ja tõsisematel juhtudel nekroosi, mis põhjustab tugevat valu. Viimasel juhul on oht juba SIRS-i tekkeks (Rebanta *et al.* 2020).

Selgus, et uuringus osalenud loomakliinikus kasutati vaid sõnadega kirjeldatavat valu hindamismeetodit. Afshar *et al.* on oma 2017. aasta uuringus välja toonud, et mitmemõõtmeliste skaalade kasutamine tagab parema valuravi. Töös kasutatud valu hindamisskaalal on põhiliselt kaks eelist, mis on olulised esmaabi olukorras valu hindamisel: kiirus ja lihtsus. Samuti aitab selle järjepidev kasutus hinnata valuravi efektiivsust ja sekkumise vajadust. Uuringust võib järeldada, et loomaarstid peavad esmaabi olukorras valu hindamist ja selle leevendamist oluliseks vältimatu abi osutamisel. Siiski on soovitatav edaspidi hinnata valu ja selle muutumist ajas mitmemõõtmeliste skaalade abil ja seda selgelt dokumenteerida, et valuravi saaks kohaldada vastavalt muutuvale valule. Lisaks on soovitatav, et valu hindamine varieeruks võimalikult vähe loomaarstide vahel. Leitud on, et mitmemõõtmeline Glasgow valu hindamisskaala on objektiivsem kui ühemõõtmeline, mille tulemused sõltuvad enim hindajast. Antud skaala on ka ainuke, mis on valideeritud kasutamiseks esmaabis (Reid *et al.* 2007). Mitmed ravijuhendid (Epstein *et al.* 2015; Mathews *et al.* 2014) toetavad arvamust, mille kohaselt on oluline kaasata omanik valu hindamise protsessi. Omanik tajub enda koera tavapärast käitumist paremini kui loomaarst, kes näeb antud looma esmaabi

olukorras esimest korda. Siiski selgus uurimusest, et loomaomanikud märkasid enda lemmikutel valu esinemist vähem kui loomaarstid. Samas, kui opioide juba manustati, siis loomaomanike ja -arstide valu hindamised pigem ühtisid. Opioidi kasutamine ei sõltunud sellest, kas loomaomanikud ja -arstid olid valu osas samal arvamusel ($p=0,45$). Loomaarstid toetusid opioidse valuravi otsuse tegemisel enda kogemustele ja teadmistele. Antud uurimus on üks esimesi Eestis, mis proovis kaudselt hinnata, kas omanikud suudavad koeral ägedat valu tuvastada. Varasemalt on uuritud, kas loomaomanikud suudavad hinnata kroonilise valu olemasolu (Hjelm-Björkman *et al.* 2011). Jõuti samale järeldusele nagu antud töös: loomaomanikud ei ole piisavalt teadlikud, kuidas valu märgata. Ka veterinaarmeditsiini eriala esimeste kursuste üliõpilastega läbiviidud uuringu kohaselt ei suuda kogemusteta inimesed valu tuvastada (Mareletta *et al.* 2016).

Veidi üle pooltel valimis olevatel koertel kasutati opioide. Ülejäänud juhtumitel kasutati kas teiste valuvaigistite klassi kuuluvaid valuvaigisteid (lokaalanesteetikumid, MSPV) või ei teostatud üldse valuravi. Opioide kasutati üle poolte juhtudest, kui loomaarsti poolt märgiti koertel valu esinemine ($p<0,001$) ning ühel kolmandikul koertest, kellel ei märgitud valu esinemist. Viimasel võis olla mitu põhjust: 1) loomaarstid võisid eeldada, et antud haigusseisundite korral esineb valu, isegi kui koer seda välja ei näita; 2) loomad võivad vastuvõtu ruumides valu peita ja seetõttu on loomakliinikus valu raske hinnata; 3) opioide kasutati antud koertel mitte ainult valuraviks, vaid ka rahustuseks.

Töös osutus kõige tugevamat valu põhjustavaks haigusseisundiks äge pankreatiit. Nimelt oli selle diagnoosi korral kõige rohkem märgitud keskmist ja tugevat valu. Ka teised autorid on leidnud, et pankreatiit võib olla väga tugevat valu põhjustav seisund (Mathews *et al.* 2014; Okanishi *et al.* 2019). Ägeda pankreatiidi diagnoosiga koertel oli opioidide kasutus sageduselt teisel kohal, võrreldes teise kahe haigusseisundiga. Samuti kasutati ühe pankreatiidi haigusjuhtumi vältel mitut erinevat opioidi kõige rohkem. Tähelepanuväärne on, et fentanüüli kasutati pooltel ägeda pankreatiidiga koertel. See kinnitab, et äge pankreatiit on valu tekitav haigusseisund ning antud patsiendid vajavad tugeva potentsusega MOR-agonisti valu vaigistamiseks. Viimasega ühtib ka Mansfield ja Beths 2015. aasta uuringus esitatud arvamus. Kõikidel ägeda pankreatiidi diagnoosiga koertel osutus kõige esimesena kasutatud opioidiks buprenorfiin, mille sagedasemaid kasutusdoose oli kaks (vastavalt 0,02 ja 0,015 mg/kg). Kirjanduses mainitud buprenorfiini doosid ägeda pankreatiidi valuraviks on 0,01–0,04 mg/kg (Chang, Steiner 2016; Mansfield, Beths 2015). Kui viimati nimetatud autor

soovitab antud opioidi kasutamist alustada kõrgemast doosist, siis vastupidine seisukoht on esitatud Mathews *et al.* 2014. aasta uuringus, mille kohaselt soovitatakse alustada buprenorfiini madalamast doosist ning vajadusel seda tõsta. Sel opiidil on eelpool kirjanduse ülevaates mainitud lävendefekti ehk ravimi kasutusel kõrgemate doosidena ei suurene valuvaigistav toime, vaid tekivad hoopis tugevamad kõrvaltoimed. Slingsby *et al.* 2011. aasta uurimistöö tulemuste alusel ei olnud erinevust buprenorfiini valuvaigistavat toimet tekitavate dooside (0,02 ja 0,04 mg/kg) vahel. Seega on soovitus pigem kasutada viimati nimetatud doosidest madalaimat (0,02 mg/kg).

Kolmest haigusseisundist esines kõige vähem valu (alla pooltel juhtudest) võõrkeha diagnoosiga patsientidel ning ka opioide kasutati võõrkeha peetumisest tingitud valu leevendamiseks kõige vähem – veidi üle pooltel antud grupi koertel. Tihti kasutati opioide just võõrkehade kirurgilise eemaldamise juhtumitel, hoolimata esialgsel kliinilisel läbivaatusel valu mitteesisemisest. Põhjus võib olla loomaarstide eeldusel ja teadmisel teatud eemaldusmeetodi poolt tekitatava valu esinemise ning tugevuse suhtes. Üldteada on, et mõned eemaldusmeetodid põhjustavad rohkem valu kui teised. Võõrkeha eemaldamine jämesoolest klistiiri abil võib tekkida kudede trauma. Leiti, et roojamisraskust tekitav võõrkeha jämesooles on valus, hoolimata valitud eemaldusmeetodist (Tzimtzimis *et al.* 2019). Samuti tuvastati, et suus olevate võõrkehade korral võivad kahjustused jääda märkamatuks ning seetõttu võib valitud valuravi olla ebapiisav (Bray 2019). Kõige enam valu tekitavate protseduuride hulka arvatakse kirurgia (Epstein *et al.* 2015; Mathews *et al.* 2014) ning seetõttu kasutati antud eemaldusmeetodi puhul kõige rohkem opioide. Antud lõputöös kasutati kõikidel koertel, kellel eemaldati operatiivselt võõrkeha, MOR-agoniste. Kõige sagedasem esimesena kasutatud opioid võõrkeha diagnoosiga koertel oli metadoon, doosina 0,2 mg/kg. Samuti kasutati premedikatsiooniks enamasti metadooni, harvem butorfanooli. Metadooni valikut premedikatsiooni osana on mainitud Raillard *et al.* 2017. aasta uuringus. Seda opioidi on soovitatud kasutada just tema pikalt kestva valuvaigistava toime tõttu (Plumbs 2018). Operatsioonieelselt kasutati butorfanooli ilmselt rahustuse eesmärgil kui hinnati, et koer oli loomakliinikus tugevamas ärevusseisundis, stressis ja/või tundis hirmu. Teada on, et rahustuse toime tekib pigem KOR-agonistide poolt. Monteiro *et al.* (2009) leidis, et kasutades butorfanooli monopreparaadina, võib see tekitada mõõdukalt tasemel rahustust. Antud töös on kirjeldatud mitu haigusjuhtumit, milles butorfanooli kasutus esimese opioidina ei olnud piisav valu vaigistamiseks ja oli vajalik MOR-agonisti lisamine raviskeemi. Teiseks põhjuseks, butorfanooli esimesena kasutamisel, võis olla soov vältida

võimalikke metadooni poolt tekitatavaid kõrvaltoimeid seedekulglas. Metadooni kõrvaltoimed seedekulgale on kirjeldanud ka Plumbs (2018). Kui Gracia *et al.* (2013) ei leidnud, et opioidi kasutuse ja regurgitatsiooni esinemise vahel oleks oluline seos, siis Davies *et al.* (2015) ja Lamanta *et al.* (2012) leidsid, et koertel võib esineda enam regurgitatsiooni ning gastroösofagiaalset refluksi, juhul kui teostatakse kirurgilisi protseduure, eeskätt seedekulgaga seotud operatsioone. Operatsioonidel kasutatavad anesteetikumid võivad samuti nõrgestada söögitoru alumise sfinkteri toonust, mis hoiab tavaolukorras ära maosisu tagasi-paiskumise söögitorru (Lamanta *et al.* 2012). Hoolimata teostatava kirurgia tagajärjel tekkida võivast ösofagiidist ja regurgitatsioonist, on Davies *et al.* (2015) ja Zacuto *et al.* (2012) arvamusel, et nimetatud kõrvalmõjude pärssimiseks tuleks kirurgiliste protseduuride käigus manustada oksendamistvastaseid ning maohapet alandavaid ravimeid.

Sooletuppumusega koertel esines valu kõikidel isenditel – ühel korral märgiti selleks nõrk ja teisel tugev valu. Antud rühmas kasutati kõikidel koertel opioide. See oli ka ainus haigusseisund, mil ühe juhtumi (geriaatiline patsient) puhul osutus esmakasutatud opioidiks fentanüül. Teisel korral (kutsikas) kasutati operatsioonieelseks premedikatsiooniks metadooni ja valuraviks buprenorfiini ning seda väga madala doosina võrreldes ägeda pankreatiidiga koertel (0,02 vs 0,005 mg/kg). Doosi kasutus võis tuleneda üldlevinud väärarusaamast koerte ealisest iseärasusest seoses opioidide doosidega, mille kohaselt arvatakse, et kõikidele kutsikatele tuleks manustada pool täiskasvanute doosist. Vastavalt Mathews *et al.* (2014, 2018) uuringute tulemustele on teada, et poole väiksema opioidi doosi kasutamine, võrreldes täiskasvanud koertega, on näidustatud vaid alla viienädalastel loomadel, kellel on vere-aju barjäär ravimite jaoks kergesti läbitav ning ravimite puhastumus (kliirens) organismist on vähenenud. Siiski võib ka kahekuustel kutsikatel esineda opioidide kasutamisel tugevam rahustus ja rohkem kõrvaltoimeid (hingamise ja südamegevuse pärssimine), võrreldes täiskasvanud isenditega. Seetõttu tuleks valuvaigistav efekt saavutada ravimi tiitrimise teel (Mathews *et al.* 2018). Antud juhul oli tegemist 8-nädalase kutsikaga ja tuginedes eelpool kirjeldatule, ei ole nii madalate buprenorfiini dooside kasutamine antud vanuses põhjendatud, sest see on valuravina ebaefektiivne.

Antud töös esines retrospektiivsele uurimustööle omaseid puuduseid. Kasutatud Provet-Cloud® andmebaasis ei olnud dokumenteeritud kõiki vajalikke andmeid (valu esinemine), eeskätt erinesid valimis olevate koerte anamneesid just põhjalikkuse poolest. Osades retrospektiivsetes uuringutes eemaldatakse valimist andmed, mis on puudulikud või ebatäpsed.

Antud töös, sarnaselt Hobday *et al.* (2014) uuringuga, seda ei tehtud kui enamus andmed olid kvaliteetsed või muul moel uurimistöö jaoks olulised. Esmaabi olukordades võivad anamneesid olla tihti lühemad ja ebatäpsed, sest need juhtumid vajavad tavaliselt patsiendi kiiret stabiliseerimist ning seetõttu võibki jääda vähem aega detailsemaks anamneesi dokumenteerimiseks. Seetõttu võis valu esinemine olla mõnedel juhtumitel alahinnatud ning mitte väljendada täpselt tegelikku olukorda.

Töö raames loodi valutõlgenduse tabel, eesmärgiga hinnata loomaarsti poolt märgitud valu tugevust koeral ning kasutatud valuvaigisti potentsust MOR-agonisti suhtes. Kahjuks ei saadud seda seost hinnata valimis selle väiksuse tõttu. Tulevikus kui uuritakse valu ja sellega kaasnevaid haiguseid, siis tuleks võimalusel ja vajadusel koguda lisainformatsiooni valu hindamise ning selle kirjelduste kohta. Vajalik on, et kõigile oleks ühtselt arusaadav, kumb sõna väljendab tugevamat valu, kas ebamugavustunne või pinges olek? Töö käigus selgus, et osa koertest võisid loomaarsti (kui võõra inimese) puudutusi tajuda ohuna, mille tingis kõhulihaste tuntav pingesse tõmbumine looma kätega puudutamisel.

Kokkuvõtvalt, käesolevast tööst selgus, et uuritud haigusseisundite kliinilised sümptomid on mittespetsiifilised ja nende põhjal ei saa määrata diagnoosi. Kõige valusamaks haigusseisundiks osutus äge pankreatiit, mis võib sageli esineda ka segaverelistel koertel. Esimesena kasutatud opioid oli kõikide kolme haigusseisundi puhul efektiivne valu pärssimisel. Antud töös hinnati opioidide tinglikult tõhusaks (ehk piisavalt valuvaigistavaks) või mitte, sõltuvalt nende edaspidisest kasutusest. Seega enamusel juhtumitest jäeti kasutatud opioid ning selle doos samaks, annust langetati või valuravi lõpetati. Kõige efektiivsemaks opioidiks valuvaigistamisel osutus fentanüül, millele järgnesid metadoon ja buprenorfiin. Kõik antud opioidid kuuluvad MOR-agonistide rühma, mille esindajatel on leitud eriti tugev valuvastane toime (Kerr 2016). Kõige väiksem valuvastane toime esines antud töös butorfanoolil. Valu hindamisel on soovitatav kasutada mitmemõõtmelist valideeritud Glasgow hindamisskaalat ja kaasata hindamisse ka loomaomanik, kes tunneb enda looma kõige paremini. Vajalikud on lisauuringud, et uurida opioidide kasutusest tingitud kõrvalmõjusid seedekulgale. Selleks on vajalik koostada väga detailne ajaline ülevaade iga patsiendi kohta nii ravi jooksul kui ka peale ravi, mis polnud antud töö algandmetes piisavalt kajastatud. Samuti tuleks arvestada järgnevate faktoritega, mis võivad mõjutada seedekulglat ja kogu organismi: erinevate ravimite (rahustid, antibiootikumid) samaaegne kasutus, stress loomakliinikus ja võimalik ebapiisav valuravi.

JÄRELDUSED

Tulenevalt antud uurimusest võib teha järgnevad järeldused:

- Uuritud haigusseisundite (äge pankreatiit, võõrkeha seedekulglas, sooletuppumus) kliinilised sümptomid on mittespetsiifilised ja seetõttu ei saa nende põhjal määrata diagnoosi. Erinevus on ka valu esinemise ja selle tugevuse suhtes - äge pankreatiit põhjustab tihti tugevat valu, samas võõrkeha peetumine seedekulglas ei pruugi olla alati valulik või on valu erinevatel põhjustel raskesti hinnatav.
- Loomaarstid kasutavad pigem ühemõõtmelist valu hindamisskaalat ning arvestavad opioidse valuravi määramisel oma kogemusi, teadmisi ja valuhinnanguid. Sageli ei suuda loomaomanikud enda loomal valu piisavalt hinnata. Sellest hoolimata jõuti järeldusele, et esmaabi olukorras on soovitatav kasutada selleks valideeritud mitmemõõtmelist Glasgow valuhindamise skaalat, kaasates hindamisse ka omanikke.
- Opioidide kasutatakse veterinaarmeditsiinis suhteliselt palju – üle poolte esmaabisse pöördunud koertel. Opioidide kasutatakse isegi ka nendel juhtudel, mil valu ei ole tuvastatud. Kõige tõhusamad valuvaigistid opioididest on MOR-agonistide rühma kuuluvad ravimid (fentanüül, metadoon ja buprenorfiin). Viimastest kasutatakse kõige sagedamini valuvaigistamiseks buprenorfiini. Kõige sagedasem esmakasutatud opioid ägeda pankreatiidi diagnoosi korral on buprenorfiin, võõrkeha esinemisel seedekulglas aga metadoon. Sooletuppumuse korral kasutati võrdselt nii fentanüüli kui ka buprenorfiini.
- Kõrvaltoimeid esineb esmaabis lühiajalisel opioidide kasutamisel suhteliselt vähe (eeskätt isutus ja iiveldus).

Lisauuringud on vajalikud, et detailsemalt uurida opioidide pikaaegsel kasutamisel kaasnevaid kõrvalmõjusid seedekulgale.

KASUTATUD KIRJANDUS

- Adriaens, A.M., Polis, I.E., Vermeire, S.T., Waelbers, T., Duchateau, L., Sys, S.U., Van Dorpe, S., Eersels, J.L., De Spiegeleer, B., Peremans, K.** (2012). The influence of morphine on cerebral 5-HT_{2A} availability in dogs: a SPECT study. – *The Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 53, No. 12, pp. 1969 – 1973. [e-ajakiri]. <http://jnm.snmjournals.org/content/early/2012/10/19/jnumed.112.103796> (18.03.2020).
- Afshar, F.S., Shekarian, M., Baniadam, A., Aizeh, R., Najafzadeh, H., Pourmehdi, M.** (2017). Comparison of different tools for pain assessment following ovariohysterectomy in bitches. – *Iranian Journal of Veterinary Medicine*. Vol. 11, No. 3, pp. 255–265.
- Allescher, H.D., Daniel, E.E., Dent, J., Fox, J.E., Kostolanska, F.** (1988). Extrinsic and intrinsic neural control of pyloric sphincter pressure in the dog. – *The Journal of Physiology*. Vol. 401, pp. 17–38.
- Andaluz, A., Moll, X., Abellan, R., Ventura, R., Carbo, M., Fresno, L., Garcia, F.** (2009). Pharmacokinetics of buprenorphine after intravenous administration of clinical doses to dogs. – *The Veterinary Journal (London, England : 1997)*. Vol. 181, No. 3, pp. 299–304.
- Atray, M., Raghuanath, M., Singh, T., Singh Saini, N.** (2012). Ultrasonographic diagnosis and surgical management of double intestinal intussusception in 3 dogs. – *The Canadian Veterinary Journal*. Vol. 53, No. 8, pp. 860–864.
- Bachmann, K., Constantin, T., Tomkötter, L., Hinsch, A., Stork, J., Bergmann, W., Heidelmann, L., Strate, T., Goetz, A., Reuter, D., Izbicki, J., Mann, O.** (2013). Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. – *Critical Care*. Vol. 17, No. 6, R281.
- Baldo, B.A., Pham, N.H.** (2012). Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. – *Anaesthesia and Intensive Care*. Vol. 40, No. 2, pp. 216 –235.
- Bardon, T., Ruckebusch, Y.** (1985). Comparative effects of opiate agonists on proximal and distal colonic motility in dogs. – *European Journal of Pharmacology*. Vol. 110, No. 3, pp. 329–334.
- Barr, C., McGuire, A., Pennington, M., Gianotti, G., Otto, C.** (2018). Pharmacokinetics of intranasal or intramuscular naloxone in working dogs. *Abstracts presented at the American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia Annual Meeting on September 15, 2018, New Orleans, LA, USA*. In: – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 45, pp. 885.e1 – 885.e16. [https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(18\)30226-5/fulltext](https://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(18)30226-5/fulltext) (19.03.2020)
- Beal, M.W.** (2013). Tracheal stent placement for the emergency management of tracheal collapse in dogs. – *Topics in Companion Animal Medicine*. Vol. 28, No. 3, pp. 106–111.

- Bellezza, E., Bianchini, E., Pettinelli, S., Angeli, G., Leonardi, L.** (2016). Intestinal plasmacytoma causing colocolic double intussusception in an adult dog. – *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 57, No. 12, pp. 718–718.
- Boag, A.K., Coe, R. J., Martinez, T.A., Hughes, D.** (2005). Acid-Base and electrolyte abnormalities in dogs with gastrointestinal foreign bodies. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 19, No. 6, pp. 816–821.
- Bongard, A.B., Furrow, E., Granick, J.L.** (2019). Retrospective evaluation of factors associated with degree of esophagitis, treatment, and outcomes in dogs presenting with esophageal foreign bodies (2004–2014): 114 cases. – *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*. Vol. 29, No. 5, pp. 528–534.
- Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., Twedt, D.C., Congdon, J., Steffey, E.P.** (2011). Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. – *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 72, No. 12, pp. 1576–1579.
- Bray, J.** (2019). Foreign bodies of the head. BSAVA congress 2019 proceedings. Edition: 1st. Birmingham: BSAVA.
- Burton, A.G., Talbot, C.T., Kent, M.S.** (2017). Risk Factors for Death in Dogs Treated for Esophageal Foreign Body Obstruction: A Retrospective Cohort Study of 222 Cases (1998–2017). – *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 31, No. 6, pp. 1686–1690.
- Bush, M., Carno, M.A., Germaine, L.St., Hoffmann, D.E.** (2016). The effect of time until surgical intervention on survival in dogs with secondary septic peritonitis. – *The Canadian veterinary journal*. Vol. 57, No. 12, pp. 1267–1273.
- Capak, D., Simpraga, M., Maticic, D., Bali, R., Janoska, B.** (2001). Incidence of foreign-body-induced ileus in dogs. – *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*. Vol. 114, No. 7–8, pp. 290–296.
- Catanzaro, A., Di Salvo, A., Steagall, P.V., Zampini, D., Polisca, A., Della Rocca, G.** (2016). Preliminary study on attitudes, opinions and knowledge of Italian veterinarians with regard to abdominal visceral pain in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 43, No. 4, pp. 361–370.
- Chandrasekaran, A., Tong, Z., Li, H., Erve, J.C., DeMaio, W., Goljer, I., McConnell, O., Rotshteyn, Y., Hultin, T., Talaat, R., Scatina, J.** (2010). Metabolism of intravenous methylnaltrexone in mice, rats, dogs, and humans. – *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. Vol. 38, No. 4, pp. 606–616.
- Chang, C.-H., Steiner, J. M.** (2016). From Diagnosis to Treatment: A Case of Canine Acute Pancreatitis. – *Today's Veterinary Practice*. Sept/Oct 2016, pp. 52–59. [e-ajakiri].

<https://todaysveterinarypractice.com/diagnosis-treatment-a-case-canine-acute-pancreatitis/>
(18.02.2020).

- Chiang, N., Schwab, J.M., Fredman, G., Kasuga, K., Gelman, S., Serhan, C.N.** (2008). Anesthetics impact the resolution of inflammation. – *PLoS One*. Vol. 3, No. 4, e1879.
- Chiavaccini, L., Claude, A.K., Lee, J.H., Ross, M.K., Meyer, R.E., Langston, V.C.** (2015). Pharmacokinetics and pharmacodynamics comparison between subcutaneous and intravenous butorphanol administration in horses. – *The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 38, No. 4, pp. 365–374.
- Christie, G. J., Strom, P. W., Rourke, J. E.** (1980). Butorphanol tartrate: a new antitussive agent for use in dogs. – *Veterinary medicine, small animal clinician*. Vol. 75, No. 10, pp. 1559–1562.
- Ciasca, T.C., David, F.H., Lamb, C.R.** (2013). Does measurement of small intestinal diameter increase diagnostic accuracy of radiography in dogs with suspected intestinal obstruction? – *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 3, No. 3, pp. 207–211.
- Davies, J.A., Fransson, B.A., Davis, A.M., Gilbertsen, A.M., Gay, J.M.** (2015). Incidence of and risk factors for postoperative regurgitation and vomiting in dogs: 244 cases (2000-2012). – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 246, No. 3, pp. 327–335.
- De Freitas, B.G., Pereira, L.M., Santa-Cecília, F.V., Hösch, N G., Picolo, G., Cury, Y., Zambelli, V. O.** (2019). Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Mediates Morphine Induced-Delayed Hyperalgesia. – *Frontiers in neuroscience*. Vol. 13, No. 1018. [e-ajakiri]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2019.00264/full> (30.04.2020).
- Deroy, C.J.B., Corcuff, F., Billen, A., Hamaide, A.** (2015). Removal of oesophageal foreign bodies: comparison between oesophagoscopy and oesophagotomy in 39 dogs. – *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 56, No. 10, pp. 613 – 617.
- Dhaliwal, A., Gupta, M.** (2019). Physiology, Opioid Receptor. StatPearls [Internet]. *StatPearls Publishing LLC*. [e-raamat]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK546642/> (18.03.2020).
- DiCello, J.J., Carbone, S.E., Saito, A., Rajasekhar, P., Ceredig, R.A., Pham, V., Valant, C., Christopoulos, A., Veldhuis, N.A., Canals, M., Massotte, D., Poole, D.P.** (2020). Mu and Delta Opioid Receptors Are Coexpressed and Functionally Interact in the Enteric Nervous System of the Mouse Colon. – *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. Vol. 9, No. 3, pp. 465–483.
- Diniz, S.M., Kanashiro, G.P., Bernandi, C.A., Nicacio, G.M., Cassu, R.N.** (2013). Extradural anesthesia with lidocaine combined with fentanyl or methadone to ovariohysterectomy in dogs. – *Acta Cirúrgica Brasileira*. Vol. 28, No. 7, pp. 531–536.
- Egger, C. M., Duke, T., Archer, J., Cribb, P.H.** (1998). Comparison of plasma fentanyl concentrations by using three transdermal fentanyl patch sizes in dogs. – *Veterinary Surgery*. Vol. 27, No. 2, pp. 159–166.

- Egger, C.M., Glerum, L., Michelle Haag, K., Rohrbach, B.W.** (2007). Efficacy and costeffectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 34, No. 3, pp. 200–208.
- Egger, C.M., Love, L., Doherty, T.** (2013). Pain Management in Veterinary Practice. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd. 464 p.
- Enberg, T.B., Braun, L.D., Kuzma, A.B.** (2006). Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. – *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 16, No. 1, pp. 34–43.
- Erhardt, W., Henke, J. Haberstroh, J., Baumgartner, C., Tacke, S., Lendl, C., Wamser, H.** (2015). Praxisleitfaden Anästhesie und Analgesie, Hund und Katze: MemoVet. Stuttgart – Schattauer GmbH. p. 422.
- Essler, J.L., Smith, P.G., Berger, D., Gregorio, E., Pennington, M.R., McGuire, A., Furton, K.G., Otto, C.M.** (2019). A Randomized Cross-Over Trial Comparing the Effect of Intramuscular Versus Intranasal Naloxone Reversal of Intravenous Fentanyl on Odor Detection in Working Dogs. – *Animals*. Vol. 9, No. 6, 385.
- Epstein, M., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadrlik, J., Petty, M., Robertson, S., Simpson, W. AHAA; AAFP.** (2015). 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. – *Journal of feline medicine and surgery*. Vol. 17, No. 3, pp. 251–272.
- Fabres, V., Dossin, O., Reif, C., Campos, M., Freiche, V., Maurey, C., Pilot-Storck, F., Desquilbet, L., Benchekroun, G.** (2019). Development and validation of a novel clinical scoring system for short-term prediction of death in dogs with acute pancreatitis. – *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 33, No. 2, pp. 499–507.
- Fédération Cynologique Internationale (FCI).** FCI breeds nomenclature. [on-line] <http://www.fci.be/en/nomenclature/> (30.04.2020).
- Fernandez, Y., Seth, M., Murgia, D., Puig, J.** (2017). Ileocolic junction resection in dogs and cats: 18 cases. – *Veterinary Quarterly*. Vol. 37, No. 1, pp 175–181.
- Firth, A.M., Haldane, S.L.** (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 214, No. 5, pp. 651–659.
- Freise, K.J., Newbound, G.C., Tudan, C., Clark, T.P.** (2012). Naloxone reversal of an overdose of a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in laboratory Beagles. – *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. Vol. 35, No. 2, pp. 45–51.
- French, J.M., Twedt, D.C., Raom S., Marolf, J.A.** (2018). Computer tomographic angiography and ultrasonography in the diagnosis and evaluation of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 33, No. 1, pp. 79–88.

- Girard, N.M., Leece, E.A., Cardwell, J.M., Adams, V.J., Brearley, J.C.** (2009). The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 37, No. 1, pp. 1–6.
- Goodman, R.R., Snyder, S.H., Kuhar, M.J., Young, W.S. III.** (1980). Differentiation of deltaopiate and mu-opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography. – *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 77, No. 10, pp. 6239–6243.
- Gori, E., Lippi, I., Perondi, F., Pierini, A., Marchetti, V.** (2019). Acute pancreatitis and acute kidney injury in dogs. – *The Veterinary Journal*. Vol. 245, pp. 77–81.
- Gracia, C.D.M., Pinckbeck, G.L., Dugdale, A., Senior, J.M.** (2013). Retrospective Study of the Risk Factors and Prevalence of Regurgitation in Dogs Undergoing General Anaesthesia. – *The Open Veterinary Science Journal*. Vol. 7, No. 1, pp. 6–11.
- Gue, M., Fioramonti, J., Honde, C., Pascaud, X., Junien, J.L., Bueno L.** (1988). Opposite effects of κ -opioid agonists on gastric emptying of liquids and solids in dogs. – *Gastroenterology*. Vol. 95, No. 4, pp. 927–931.
- Guedes, A.G., Papich, M.G., Rude, E.P., Rider, M.A.** (2007). Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. – *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 30, No. 6, pp. 516–522.
- Guedes, A.G., Papich, M.G., Rude, E.P., Rider, M.A.** (2008). Pharmacokinetics and physiological effects of intravenous hydromorphone in conscious dogs. – *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 31, No. 4, pp. 334–343.
- Harris, J.P., Parnell, N.K., Griffith, E.H., Saker, K.E.** (2017). Retrospective evaluation of the impact of early enteral nutrition on clinical outcomes in dogs with pancreatitis: 34 cases (2010–2013). – *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*. Vol. 27, No. 4, pp. 425–433.
- Hayes, G.** (2009). Gastrointestinal foreign bodies in dogs and cats: A retrospective study of 208 cases. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 50, No. 11, pp. 576–583.
- Hickey, M.C., Magee, A.** (2011). Gastrointestinal tract perforations caused by ingestion of multiple magnets in a dog. – *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*. Vol. 21, No. 4, pp. 369–374.
- Hjelm-Björkman, A.K., Kapatkin, A.S., Rita, H.J.** (2011). Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. – *American journal of veterinary research*. Vol. 72, No. 5, pp. 601–607.
- Hirning, L.D., Porreca, F., Burks, T.F.** (1985). Mu, but not kappa, opioid agonists induce contractions of the canine small intestine ex vivo. – *European Journal of Pharmacology*. Vol. 109, No. 1, pp. 49–54.

- Hobday, M.M., Pachtinger, G.E., Drobatz, K.J., Syring, R.S.** (2014). Linear versus non-linear gastrointestinal foreign bodies in 499 dogs: clinical presentation, management and short-term outcome. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 55, No. 11, pp. 560–565.
- Hofmeister, E.H., Egger, C.M.** (2004). Transdermal Fentanyl Patches in Small Animals. – *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 40, No. 6, pp. 468–478.
- Holle, G., Steinbach, E.** (2002). Different Endogenous Opioid Effects on δ - and μ -Receptor Subtypes in Antral and Duodenal Motility of Conscious Dogs. – *Digestive diseases and sciences*. Vol. 47, No. 5, pp. 1027–1033.
- Holton, L., Reid, J., Scott, E.M., Pawson, P., Nolan, A.** (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. – *The Veterinary record*. Vol. 148, No. 17, pp. 525–531.
- Hugonnard, M., Leblond, A., Keroack, S., Cadore, J.L., Troncy, E.** (2004). Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 31, No. 3, pp. 154–163.
- Huxtable, R.J.** (2001). The Isolation of Morphine – First Principles in Science and Ethics. – *Molecular Interventions*. Vol. 1, No. 4, pp. 189–191.
- Ingvast-Larsson, C., Holgersson, A., Bondesson, U., Lagerstedt, A.-S., Olsson, K.** (2010). Clinical pharmacology of methadone in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 37, No. 1, pp. 48–56.
- Jakobs, R., Adamek, M.U., Bubnoff, A.C., Riemann, J.F.** (2000). Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. – *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Vol. 35, No. 12, pp. 1319–1323.
- Juvet, F., Pinilla, M., Shiel, R.E., Mooney, C.T.** (2010). Oesophageal foreign bodies in dogs: factors affecting success of endoscopic retrieval. – *Irish Veterinary Journal*. Vol. 63, No. 3, pp. 163–168.
- Kerr, C.** (2016). Pain Management 1: systemic analgesics. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*, third edition. Edited by Duke-Novakowski, T., de Vries M., Seymour, C. Quedgeley. Quedgeley: BSAVA. 464 p.
- Klockgether-Radke, A. P.** (2002). F. W. Sertürner and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids. – *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. Vol. 37, No. 5, pp. 244–249.
- Ko, J.C., Lange, D.N., Mandsager, R.E., Payton, M.E., Bowen, C., Kamata, A., Kuo, W. C.** (2000). Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 217, No. 7, pp. 1025–1028.
- Koike, T., Otomo, K., Kudo, T., Sakai, T.** (1981). Clinical cases of intestinal obstruction with foreign bodies and intussusception in dogs. – *The Japanese journal of veterinary research*. Vol. 29, No. 1, pp. 8–15.

- Kook, P.H., Kohler, N., Hartnack, S., Rioud, B., Reusch, C.E.** (2014). Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 28, No. 3, pp. 863–870.
- Konturek, S., J., Tasler, J., Cieszkowski, M., Jaworek, J., Coy, D.H., Schally, A.V.** (1978). Inhibition of pancreatic secretion by enkephalin and morphine in dogs. – *Gastroenterology*, Vol. 74, No. 5, 851–855.
- Kotake, A.N., Kuwahara, S.K., Burton, E., McCoy, C.E., Goldberg, L.I.** (1989). Variations in demethylation of N-methylnaltrexone in mice, rats, dogs, and humans. – *Xenobiotica*. Vol. 19, No. 11, pp. 1247–1254.
- Kraus, B.L.H.** (2014). Effect of dosing interval on efficacy of maropitant for prevention of hydromorphone-induced vomiting and signs of nausea in dogs. – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 245, No. 9, pp. 1015–1020.
- Kraus, B.L.H., Cazlan, C.** (2019). Assessment of Dog Owner Concern Regarding Perioperative Nausea and Vomiting and Willingness to Pay for Anti-emetic Treatment. – *Frontiers in Veterinary Science*. Vol. 6, p. 264. [e-journal]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2019.00264/full> (18.03.2020).
- KuKanich B.** (2011). Pharmacokinetics of subcutaneous fentanyl in Greyhounds. – *The Veterinary Journal*. Vol. 190, No. 2, pp. e140–142.
- Kukanich, B., Borum, S.L.** (2008). The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol 35, No. 3, pp. 242–248.
- KuKanich, B., Lascelles, B.D., Papich, M.G.** (2005). Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. – *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 28, No. 4, pp. 371–376.
- Kukanich, B., Lascelles, B.D.X., Papich, M.G.** (2008). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous morphine in dogs. *Abstracts presented at the American College of Veterinary Anesthesiologists 29th Annual Meeting, Phoenix, Arizona*. In: – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 32, No. 4, 5, p. 2–2.
- Kuzi, S., Mazor, R., Segev, G., Nivy, R., Mazaki-Tovi, M., Chen, H., Rimer, D., Duneyevitz, A., Yas, E., Lavy, E., Aroch, I.** (2019). Prognostic markers and assessment of a previously published clinical severity index in 109 hospitalised dogs with acute presentation of pancreatitis. – *The Veterinary record*. vetrec-2019-105364.
- Lamata, C., Loughton, V., Jones, M., Alibhai, H., Armitage-Chan, E., Walsh, K., Brodbelt, D.** (2012). The risk of passive regurgitation during general anesthesia in a population of referred dogs in the UK. – *Veterinary anaesthesia and analgesia*. Vol. 39, No. 3, pp. 266–274.

- Lay, J., Carbone, S.E., DiCello, J.J., Bunnett, N.W., Canals, M., Poole, D.P.** (2016). Distribution and trafficking of the mu-opioid receptor in enteric neurons of the guinea pig. – *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. Vol 311, No. 2, pp. G252–266.
- Levien, A.S., Baines, S.J.** (2011). Histological examination of the intestine from dogs and cats with intussusception. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 52, No. 11, pp. 599–606.
- Lush, J., Ijichi, C.** (2018). A preliminary investigation into personality and pain in dogs. – *Journal of Veterinary Behavior Clinical Applications and Research*. Vol. 24, pp. 62–68.
- Mahajan, S.K., Anand, A., Sangwan, V.M., Mohindroo, J., Singh, K.** (2012). Surgical retrieval of a metallic foreign body from the spleen of a dog. – *The Canadian veterinary journal*. Vol. 53, No. 4, pp. 399–401.
- Makunts, T.U.A., Atayee, R.S., Abagyan, R.** (2019). Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. – *Scientific Reports*. Vol. 9, No. 1, 12490.
- Mansfield, C.S., Beths, T.** (2015). Management of acute pancreatitis in dogs: A critical appraisal with focus on feeding and analgesia. – *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 56, No. 1, pp. 27–39.
- Mansfield C.** (2012a). Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnostics, and treatment. – *Topics in companion animal medicine*. Vol. 27, No. 3, pp. 123–132.
- Mansfield C.** (2012b). Pathophysiology of acute pancreatitis: potential application from experimental models and human medicine to dogs. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 26, pp. 875–887.
- Mansfield C.S., James, F.E., Robertson, I.D.** (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 233, No. 6, pp. 936–944.
- Martinez, S.A., Wilson, M.G., Linton, D.D., Newbound, G.C., Freise, K.J., Lin, T.L., Clark, T.P.** (2013). The safety and effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared with oxymorphone for the control of postoperative pain in dogs: a randomized, multicentered clinical study. – *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol 37, No. 4, pp. 394–405.
- Mathews, K., Kronen, P.W., Lascelles, D., Nolan, A. Robertson, S., Steagall, P.V., Wright, B., Yamashita, K.** (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 55, No. 6, pp. E10–E68.
- Mathews, K.A., Sinclair, M., Steele, A.M., Grubb, T.** (2018). Analgesia and Anesthesia for the Ill or Injured Dog and Cat. Hoboken: John Wiley & Sons. 496 p.
- McCord, K., Morley, P.S., Armstrong, J., Simpson, J., Simpson, K., Rishniw, M., Forman, M.A., Biller, D., Parnell, N., Arnell, K., Ill, S., Avgeris, S., Gittelman, H., Moore, M., Hitt,**

- M., Oswald, G., Marks, S., Burney, D., Twedt, D.** (2012). A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 26, No. 4, pp. 888–896.
- McDonald, J., Lambert, D.G.** (2016). Opioid mechanisms and opioid drugs. – *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. Vol. 14, No. 11, pp. P505–509.
- McFadzean, W.J., Hall, E.J., van Oostrom, H.** (2017). Effect of premedication with butorphanol or methadone on ease of endoscopic duodenal intubation in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 44, No. 6, pp. 1296–1302.
- Melzack, R.** (2002). Pain and the Neuromatrix in the Brain. – *Journal of dental education*. Vol. 65, No. 12, pp. 1378–1382.
- Melzack, R., Wall, P.D.** (1965). Pain mechanisms: a new theory. – *Science*. Vol. 150, pp. 971–979.
- Menegheti, T.M., Wagatsuma, J.T., Pacheco, A D., Perez, B., Pacheco, C.M., Abimussi, C.J., dos Santos, P.P., de Souza Oliva, V.N.** (2014). Electrocardiographic evaluation and degree of sedation with three doses of methadone in healthy dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 41, No. 1, pp. 97–104.
- Micieli, F., Santangelo, B., Napoleone, G., Di Dona, F., Mennonna, G., Vesce, G.** (2017). Intranasal fentanyl for acute severe pain episodes control in a dog. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 44, No. 6, pp. 1400–1401.
- Mikszewski, J.S., Saunders, H.M., Hess, R.S.** (2003). Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *The Journal of small animal practice*. Vol. 44, No. 4, pp. 177–180.
- Millers, R.D., Eriksson, L.I., Fleisher, L.A., Wiener-Kronish, J.P., Young, W.L.** (2009). *Anesthesia E-Book* (7th edition). London: Elsevier Health Sciences. 3312 p.
- Monteiro, E.R., Junior, A.R., Assis, H.M., Campagnol, D., Quitzan, J.G.** (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 36, No. 1, pp. 25–33.
- Moll, X., Fresno, L., Gracia, F., Prandi, D., Andaluz, A.** (2011). Comparison of subcutaneous and transdermal administration of buprenorphine for pre-emptive analgesia in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. – *The veterinary journal*. Vol. 187, No. 1, pp. 124–128.
- Morales-Vallecilla, C., Ramirez, N., Villar, D., Diaz, M.C., Bustamante, S., Ferguson, D.** (2019). Survey of Pain Knowledge and Analgesia in Dogs and Cats by Colombian Veterinarians. – *Veterinary Sciences*. Vol. 6, No. 1, p. 6.
- Mrazova, M., Rauser, P., Burova, J., Georgiou G., Fichtel T.** (2018). Influence of medetomidine, acepromazine, fentanyl or butorphanol on intraocular pressure and pupil size in healthy dogs. – *Veterinární Medicína*. Vol. 63, pp. 413–419.
- Muir, W., Berry, J., Boothe D.B., Brown, D., Buffington, T., Campbell, S., Driessen, B., Epstein, M., Gaynor, J., Grubb, T., Petty, M., Kirkby-Shaw, K., Yaksh, T.** (2018). Opioid-Sparing

- Pain Therapy in Animals: Working Task Force: Working Task Force. 01.10.2018. The International Veterinary Academy of Pain Management. [e-report]. <https://ivapm.org/wp-content/uploads/2018/12/Op-Sparring-Task-Force-WP.pdf> (19.03.2020).
- Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C., Williams, D.** (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 18, No. 4, pp. 488–493.
- Nelson, R.W., Cuoto, C.G.** (2013). *Small Animal Internal Medicine*. St Louis: Elsevier Health Sciences. 1504 p.
- Nelson, M., Williams, J.** (2010). What is your diagnosis? Intestinal foreign body. – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 237, No. 9, pp. 1029–1030.
- Nielsen, L., Holm, J., Rozanski, E., Meola, D., Price, L.L., Laforcade, A.D.** (2019). Multicenter investigation of hemostatic dysfunction in 15 dogs with acute pancreatitis. – *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 29, pp. 264–268.
- Nunamaker, E.A., Stolarik, D.F., Ma, J., Wilsey, A.S., Jenkons, G.J., Medina, C.L.** (2014). Clinical efficacy of sustained-release buprenorphine with meloxicam for postoperative analgesia in beagle dogs undergoing ovariohysterectomy. – *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*. Vol. 53, No. 5, pp. 494–501.
- Okanishi, H. Nagata, T., Nakane, S., Watari, T.** (2019). Comparison of initial treatment with and without corticosteroids for suspected acute pancreatitis in dogs. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 60, No. 5, pp. 298–304.
- Pachtinger, G.** (2013). Acute Abdomen in Dogs & Cats: Step-by-Step Approach to Patient Care. *Today's Veterinary Practice*. Sept/Oct 2013, pp. 52 – 59. [e-journal]. <https://todaysveterinarypractice.com/acute-abdomen-in-dogs-cats-step-by-step-approach-to-patient-care/> (19.03.2020).
- Parr, R. J., Otto, M. C.** (2013). Emergency visits and occupational hazards in German Shepherd police dogs (2008-2010). – *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 23, No. 6, pp. 591 – 597.
- Pasternak, G.W., Pan, Y.-X.** (2013). Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. – *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. Vol. 65, No. 4, pp. 1257–1317.
- Patsikas, M.N., Jakovljevic, S., Moustardas, N., Papazoglou, L.G., Kazakos, G.M., Dessiris, A.K.** (2003). Ultrasonographic Signs of Intestinal Intussusception Associated With Acute Enteritis or Gastroenteritis in 19 Young Dogs. – *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 39, No. 1, pp. 57–66.
- Patsikas, M.N., Papazoglou, L., G., Adamama-Moraitou, K.K.** (2008). Spontaneous reduction of intestinal intussusception in five young dogs. – *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 44, No. 1, pp. 41–47.

- Peck, L.S., Michelis, M., Goldberg, E.P.** (2008). An effective buprenorphine analgesic protocol increases post-operative adhesions in rats after laparotomy. – *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Vol. 32, No. 4, p. 10.
- Plumbs, D.C.** (2018). Plumb's Veterinary Drug Handbook: Desk, 9th Edition. Hoboken: John Wiley and Sons Ltd. 1456 p.
- Pfeffer, M., Smyth, R.D., Pittman, K.A., Nardella, P.A.** (1980). Pharmacokinetics of subcutaneous and intramuscular butorphanol in dogs. – *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 69, No. 7, pp. 801–803.
- Puighibet, Z., Costa-Farre, C., Santos, L., Canfran, S., Gomez de Sengura, I.A.** (2015). The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 42, No. 6, pp. 590–596.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A.-S., White, L.E.** (2011). Neuroscience, Fifth Edition. Massachusetts: Sinauer Associates. 759 p.
- Queiroz-Williams, P., Egger, C.M., Rohrbach, B.W., Doherty, T.** (2014). The effect of buprenorphine on isoflurane minimum alveolar concentration in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 41, No. 3, pp. 312–318.
- Raillard, M., Michaut-Castrillo, J., Spreux, D., gauthier, O., Touzot-Jourde, G., Holopherne, Doran, D.** (2017). Comparison of medetomidine-morphine and medetomidine-methadone for sedation, isoflurane requirement and postoperative analgesia in dogs undergoing laparoscopy. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 44, No. 1, pp. 17–27.
- Rallis, T.S., Papazoglou, L.G., Adamama-Moraitou, K.K., Prassinou, N.N.** (2000). Acute Enteritis or Gastroenteritis in Young Dogs as a Predisposing Factor for Intestinal Intussusception: a Retrospective Study. – *Journal of veterinary medicine. A, physiology, pathology, clinical medicine*. Vol. 47, No. 8, pp. 507 – 511.
- Rankovic, A., Adolphe, J.L., Verbrugghe, A.** (2019). Role of carbohydrates in the health of dogs. – *Journal of American Veterinary Medical Association*. Vol. 255, No. 5, pp. 546–554.
- Rebanta, K. C., Burns, B.** (2020). Systemic Inflammatory Response Syndrome. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing LLC. [e-book]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/> (01.05.2020)
- Read, K., Khatun, M., Murphy, H.** (2019). Comparison of transdermal fentanyl and oral tramadol for lateral thoracotomy in dogs: cardiovascular and behavioural data. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 46, No. 1, pp. 116–125.
- Reid, J., Nolan, A.M., Hughes, J M.L., Lascelles, D., Pawson, P., Scott, E.M.** (2007). Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. – *Animal Welfare*. Vol. 16, pp. 97–104.

- Roebel, L.E., Cavanagh, R.L., Buyniski, J.P.** (1979). Comparative gastrointestinal and biliary tract effects of morphine and butorphanol (Stadol). – *Journal of medicine*. Vol. 10, No. 4, pp. 225–238.
- Rosenbaum, D.M., Rasmussen, S.G., Kobilka, B.K.** (2009). The structure and function of G-protein-coupled receptors. – *Nature*. Vol. 459, No. 7245, pp. 356–363.
- Rossanese, M., Rigotti, C.** (2015). Suspect anaphylaxis following intravenous buprenorphine administration in a dog. – *Veterinary Record Case Reports*. Vol. 3, e000190. [e-journal]. https://www.researchgate.net/profile/Matteo_Rossanese/publication/275237491_Suspect_anaphylaxis_following_intravenous_buprenorphine_administration_in_a_dog/links/5536068b0cf20ea35f10f3ef/Suspect-anaphylaxis-following-intravenous-buprenorphine-administration-in-a-dog.pdf (19.03.2020).
- Rousseau, A., Prittie, J., Broussard, J.D., Fox, P.R., Hoskinson, J.** (2007). Incidence and characterization of esophagitis following esophageal foreign body removal in dogs: 60 cases (1999–2003). – *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 17, No. 2, pp. 159–163.
- Roy, S.D., Flynn G.L.** (1988). Solubility and Related Physicochemical Properties of Narcotic Analgesics. – *Pharmaceutical Research*. Vol. 5, No. 9, pp. 580–586.
- Sanger, G.J., Tuladhar, B.R.** (2004). The role of endogenous opioids in the control of gastrointestinal motility: Predictions from in vitro modelling. – *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. Vol. 16, No. 2, pp. 38–45.
- Sadowski, S.M., Andres, A., Morel, P., Schiffer, E., Frossard, J.L., Platon, A., Poletti, P.A., Bühler, L.** (2015). Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. – *World Journal of Gastroenterology*. Vol. 21, No. 43, pp. 12448–12456.
- Sano, T., Nishimura, R., Igarashi, E., Nagata, Y., Mochizuki, M., Sasaki, N.** (2006). Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 33, No. 4, pp. 266–273.
- Schmiedt, C.M., Bjorling, D.E.** (2007). Accidental prehension and suspected transmucosal or oral absorption of fentanyl from a transdermal patch in a dog. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 34, No. 1, pp. 70–73.
- Schütter, A.F., Tümsmeyer, J. Kästner, S.B.R.** (2017). Influence of tramadol on acute thermal and mechanical cutaneous nociception in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol. 44, No. 2, pp. 309–316.
- Schwandt, C. S.** (2008). Low-grade or benign intestinal tumours contribute to intussusception: a report on one feline and two canine cases. – *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 49, pp. 651–654.

- Schwartz, S.** (1993). Naltrexone-induced pruritus in a dog with tail-chasing behavior. – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 202, No. 2, pp. 278–280.
- Schweighauser, A., Burgener, I.A., Gaschen, F., Luckschander, N., Hasler, A., Lang, J., Francey, T.** (2009). Small intestinal intussusception in five dogs with acute renal failure and suspected leptospirosis (*L. australis*). – *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*. Vol. 19, No. 4, pp. 363–368.
- Shah, M.D., Yates, D., Hunt, J., Murell, J.C.** (2018). A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 59, No. 9, pp. 539–546.
- Sharma, A., Thompson, M.S., Scrivani, P.V., Dykes, N.L., Yeager, A.E., Freer, S.R., Erb, H. N.** (2010). Comparison of radiography and ultrasonography for diagnosing small-intestinal mechanical obstruction in vomiting dogs. – *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 52, No. 3, pp. 248–255.
- Slingsby, L.S., Taylor, P.M., Murell, J.C.** (2011). A study to evaluate buprenorphine at 40 µg/kg (-1) compared to 20 µg/kg (-1) as a post-operative analgesic in the dog. – *Veterinary anaesthesia and analgesia*. Vol. 38, No. 6, pp. 584–593.
- Spies, P.E., Pot (Hans), J.L.W., Willems, R.P.J., Bos, M.J., Kramers, C.** (2017). Interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors: are doctors aware of potential risks in their prescription practice? – *European Journal of Hospital Pharmacy*. Vol. 24, pp. 124 – 127.
- Stanley, T.H.** (1992). The history and development of the fentanyl series. – *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 7, No. 3, pp. S3–S7.
- Sumner, C., Rozanski, E.** (2013). Management of respiratory emergencies in small animals. – *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 43, No. 4, pp. 799–815.
- Sutton, J.S., Culp, W.T.N., Scotti, K., Seibert, R.L., Lux, C.N., Singh, A., Wormser, C., Runge, J.J., Schmiedt, C.W., Corrie, J., Phillips, H., Selmic, L.E., Nucci, D.J., Mayhew, P.D., Kass, P.H.** (2016). Perioperative morbidity and outcome of esophageal surgery in dogs and cats: 72 cases (1993–2013). – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 249, No. 7, pp. 787–793.
- Takahashi, T., Tsuchida, D., Pappas, T.N.** (2007). Central effects of morphine on GI motility in conscious dogs. – *Brain Research*. Vol. 1166, pp. 29–34.
- Takemori, A.E., Portoghesi, P.S.** (1987). Evidence for the interaction of morphine with kappa and delta opioid receptors to induce analgesia in beta-funaltrexamine-treated mice. – *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 243, No. 1, pp. 91–94.

- Treede, R.-D.** (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. – *Pain reports*. Vol. 3, No. 2, e643.
- Tzimtzimis, E., Papazolou, L., Patsikas, M., Tsioli, V., Kouti, V., Konstantinidis, A., Rallis, T.** (2019). Colonic impaction in dogs: a retrospective study of 58 cases (1996 to 2014). – *The Journal of small animal practice*. Vol. 60, No. 7, pp. 444–449.
- Tyrrell, D., Beck, C.** (2006). Survey of the use of radiography vs. ultrasonography in the investigation of gastrointestinal foreign bodies in small animals. – *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 47, No. 4, pp. 404–408.
- Wahler, B., Aarnes, T., Lerche, P., Bednarski, R., Pereira, C.R., KuKanich, B., Lakritz, J.** (2019). Effects of intranasal and intravenous naloxone hydrochloride on heart rate and respiratory rate in dogs. – *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Vol 45, No. 6, pp. 885.e15.
- Wansbrough, R. K.** (1996). Cosmetic tail docking of dogs. – *Australian Veterinary Journal*. Vol. 74, No. 1, pp. 59–63.
- Waldhoer, M., Bartlett, S.E., Whistler, J.L.** (2004). Opioid receptors. – *Annual Reviews of Biochemistry*. Vol. 73, pp. 953–990.
- Washabau, R., Day, M.J.** (2012). *Canine and Feline Gastroenterology* 1st Edition. Collingwood: Saunders. 1024 p.
- Watson, P.** (2015). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 56, No. 1, pp. 3–12.
- Watson, P.J., Roulois, A., Scase, T., Holloway, A., Herrtage, M.E.** (2011). Characterization of Chronic Pancreatitis in English Cocker Spaniels. – *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 25, pp. 797–804.
- Wiese, A.J., Muir, W.W. 3rd, Wittum, T.E.** (2005). Characteristics of pain and response to analgesic treatment in dogs and cats examined at a veterinary teaching hospital emergency service. – *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 226, No. 12, pp. 2004–2009.
- Yang, S.-I., Kim, J.-H., Jeong, S.-W., Han, H.-J.** (2018). Acute hemorrhagic diarrhea syndrome associated with contaminated foreign bodies (used feminine hygiene products) in a Golden Retriever dog. – *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 80, No. 4, pp. 629–633.
- Yuan, C.S.** (2007). Methylnaltrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects. – *Annals of Pharmacotherapy*. Vol. 41, No. 6, pp. 984–993.
- Yuan, C.S., Israel, R.J.** (2006). Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. – *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Vol. 15, pp. 541–552.

Xenoulis, P.G. (2015). Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. – *The Journal of small animal practice*. Vol. 56, No. 1, pp. 13–26.

Zacuto, A.C., Marks, S.L., Osborn, J. Douthitt, K.L., Hollingshead, K.L., Hayashi, K., Kapatkin, A.S., Pypendop, B.H., Belafsky, P.C. (2012). The influence of esomeprazole and cisapride on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. – *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 26, No. 4, pp. 518–525.

LISAD

Lisa 1. Glasgow valuhindamise skaala lühiversioon (Reid *et al.*2007)

SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE

Dog's name _____

Hospital Number _____ **Date** / / **Time**

Surgery Yes/No (delete as appropriate)

Procedure or Condition _____

In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.

A. Look at dog in Kennel

Is the dog?

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section **B** and proceed to **C**
Please tick if this is the case ☐ then proceed to C.

B. Put lead on dog and lead out of the kennel. **C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.**

When the dog rises/walks is it?

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

Does it?

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

D. Overall

Is the dog?

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

Is the dog?

(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4

Lisa 2.

Lihtlitsents lõputöö salvestamiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks ning juhendaja(te) kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta

Mina, Triin Edula,

sünniaeg 06.03.1991,

1. annan Eesti Maaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda koostatud lõputöö
Opioidi kasutus koortel – äge pankreatiit, võõrkeha seedekulglas ja sooletuppumus,

mille juhendaja(d) on Ingrid Hang, Aleksandr Semjonov ja Alo Tänavots,

- 1.1. salvestamiseks säilitamise eesmärgil,
- 1.2. digiarhiivi DSpace lisamiseks ja
- 1.3. veebikeskkonnas üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Lõputöö autor 

(allkiri)

Tartu, 17.05.2020

(kuupäev)

Juhendaja(te) kinnitus (allkirjastatud digitaalselt) lõputöö kaitsmisele lubamise kohta

Luban lõputöö kaitsmisele.

_____ Ingrid Hang _____

17.05.2020

(juhendaja nimi ja allkirjastatud digitaalselt)

(kuupäev)

_____ Aleksandr Semjonov _____

17.05.2020

(juhendaja nimi ja allkirjastatud digitaalselt)

(kuupäev)

_____ Alo Tänavots _____

17.05.2020

(juhendaja nimi ja allkirjastatud digitaalselt)

(kuupäev)